

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALOXİ 250 mikrogram/5 ml İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Flakon  
Steril, apirojen

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml solüsyon 50 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.  
Her bir ALOXİ 5 ml'lik çözelti flakonu, 250 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.

#### Yardımcı maddeler:

5 ml'lik çözeltide;  
Mannitol.....207,5 mg  
Disodyum edetat.....2,5 mg  
Sodyum sitrat.....18,5 mg  
Sodyum hidroksit..... k.m (pH ayarlayıcı olarak kullanılır.)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk solüsyon  
Berrak, renksiz solüsyon

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik endikasyonları

ALOXİ;

- İleri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde
- Orta derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlenmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

##### Pozoloji:

ALOXİ tek bir intravenöz bolus olarak, kemoterapi başlamadan yaklaşık 30 dakika önce uygulanır.

ALOXİ'nin ileri derecede emetojenik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önleme etkinliği, kemoterapiden önce uygulanan bir kortikosteroid ilavesi yoluyla artırılabilir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

##### Uygulama şekli:

İntravenöz kullanım içindir. ALOXİ 30 saniye içinde enjekte edilmelidir.

##### Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler:

**Böbrek /Karaciğer yetmezliği:** Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalize devam eden son safha böbrek hastaları için herhangi bir veri yoktur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

**Pediyatrik Popülasyon:** Daha fazla veri elde edilinceye dek, 18 yaş altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik Popülasyon:** Yaşlılarda hiçbir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Palonosetron kalın barsak geçiş zamanını arttırabileceğinden, konstipasyon hikayesi olan ya da subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar uygulama sonrası takip edilmelidir. Palonosetron 750 mikrogram kullanımına bağlı, hastane bakımı gerektiren fekal etkili iki konstipasyon vakası rapor edilmiştir.

Test edilen tüm dozlarda, palonosetron klinik açıdan önemli QTc aralığının uzamasına neden olmamaktadır. Palonosetronun QT/QTc üzerine etkisini kanıtlayan kesin veriler için sağlıklı gönüllülerde bir çalışma yürütülmüştür. (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Ayrıca, diğer 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, palonosetronun QT aralığını arttıran diğer ilaçlarla birlikte kullanımında veya QT aralığı uzaması olan veya QT aralığı uzaması oluşumu eğilimi görülen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esnasında “sodyum” içermez.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Palonosetron, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimlerinin minör katılımı ile, esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilir. *In vitro* çalışmaları baz alındığında, klinikte kullanılan konsantrasyonlarda palonosetron sitokrom P450 izoenzimini indüklemeyen ya da inhibe etmez.

Kemoterapötik ajanlar: Preklinik çalışmalarda, palonosetron test edilen 5 kemoterapötik ajanın antitümör aktivitesini inhibe etmemiştir (sisplatin, siklofosamid, sitarabin, doksorubisin ve mitomisin C).

Metoklopramid: Klinik bir çalışmada, palonosetronun intravenöz tek bir dozu ile, bir CYP2D6 inhibitörü olan oral metoklopramidin kararlı durum konsantrasyonunda önemli bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

CYP2D6 indükleyiciler ve inhibitörler: Farmakokinetik analiz yapılan popülasyonda, CYP2D6 indükleyicileri (deksametazon ve rifampisin) ve inhibitörler (amiodaron, selekoksib, klorpromazin, simetidin, doksorubisin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ya da terbinafin) ile birlikte uygulandığında, palonosetron klerensi üzerinde hiçbir önemli etki görülmemiştir.

Kortikosteroidler: Palonosetron, kortikosteroidler ile birlikte güvenli olarak uygulanabilir.

Diğer ilaçlar: Palonosetron analjezikler, antiemetik, antispazmodikler ve antikolinergik ilaçlar ile güvenli olarak uygulanabilir.

## 4.6 Gebelik ve Laktasyon

### Genel Tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B

### Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

### Gebelik Dönemi:

Doktor tarafından gerekli görülmediği sürece ALOXİ gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Palonosetron için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Plasental transfer ile ilgili olarak, hayvan çalışmalarından sadece sınırlı veriler elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

### Laktasyon Dönemi:

Palonosetronun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu sebeple ALOXİ ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

### Üreme Yeteneği / Fertilite:

Palonosetronun 60 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarında (yüzey alanı esasında yaklaşık 1894 önerilen insan damar içi dozu), erkek ve dişi sıçanlar üzerinde fertilite ve üreme yeteneği üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özelliklere, bildirilen advers etkilerin ve/veya ilgili hedef popülasyon üzerinde gerçekleşen ve araç ya da makine kullanımı ile ilişkili performansı konu alan herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Palonosetron, baş dönmesine, uyku hali ya da halsizliğe sebep olduğundan, hastalar araç ve makine kullanırken ya da işletirken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

250 mikrogramlık bir dozda 633 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, en sık rastlanan advers etkiler, 60 hastada baş ağrısı (% 9), 29 hastada konstipasyon (% 5) olarak gözlenmiştir.

Bununla birlikte 8 hastada diyare (% 1), 8 hastada sersemlik, baş dönmesi (% 1), 3 hastada yorgunluk (<% 1), 1 hastada karın ağrısı (<% 1) ve 1 hastada uykusuzluk (<% 1) tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalarda aşağıdaki advers etkiler ALOXİ ile ilgili muhtemel ya da olası olarak gözlenmiştir.

Sıklık kategorileri aşağıdaki şekildedir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ )

Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )

Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )

Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ )

Çok seyrek ( $< 1/10.000$ )

**Bağırsıklık sistemi hastalıkları**

**Çok seyrek:** Aşırı duyarlılık\*

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalemi, metabolik bozukluklar, hipokalsemi, anoreksi, hiperglisemi, iştah azalması

**Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anksiyete, öfori hali

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Uyku hali, uykusuzluk, parestezi, aşırı uyku hali, periferik sensoryal nöropati

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Gözde iritasyon, göz tembelliği

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hareket hastalığı (taşıt tutması), kulak çınlaması

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Taşikardi, bradikardi, ekstrasistol, miyokard iskemisi, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi, supraventriküler ekstrasistol

**Vasküler hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon, damar renginin değişmesi, damarda ödem

**Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hıçkırık

**Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın: Konstipasyon, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karın ağrısı, karnın üst bölümünde ağrı, ağız kuruluğu, flatulans

**Hepato- bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, pruritik döküntü

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artralji

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, glikozüri

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Asteni, pireksi, yorgunluk, sıcak basması, grip benzeri hastalık

Çok seyrek: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (yanma, endurasyon, rahatsızlık ve ağrı)

## Araştırmalar

Yaygın olmayan: Yükselmiş transaminaz seviyeleri, elektrokardiyogramda QT uzaması

\*Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilmiştir.

### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir aşırı doz vakası rapor edilmemiştir.

Klinik çalışmalarda 6 mg'a kadar olan dozlar kullanılmıştır. En yüksek doz grubu, diğerk doz grupları ile karşılaştırıldığında advers reaksiyonların insidansı benzer bulunmuştur ve hiçbir doz cevabı etkisi gözlenmemiştir. ALOXI ile muhtemel olmayan aşırı doz vakasında destekleyici bir tedavi uygulanmalıdır. Diyaliz alışmaları gerçekleştirilmemiştir, ancak, büyük dağılım hacmi sebebiyle, diyalizin ALOXI doz aşımında etkili bir tedavi olması muhtemel değıldir.

## 5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antiemetikler ve Bulantıyı Önleyiciler, Serotonin (5HT3) Antagonistleri

ATC Kodu: A04AA05

Palonosetron, 5HT3 reseptörünün seçici yüksek afiniteli reseptör antagonistidir.

Özellikle sisplatin gibi, ilaçlar kullanılarak kanser kemoterapisi yapıldığında, çoğunlukla bulantı ve kusma oluşmaktadır. 5HT3 reseptörleri, area postrema'da kemoreseptör trigger zonda (CTZ), santral ve periferik sinir sisteminin vagal sinir uçlarında bulunmaktadır. Kemoterapötik ajanların, ince barsak enterokromafin hücrelerinden serotonin salgılanmasıyla bulantı ve kusma oluşturdukları ve salgılanan serotoninin vagal sinir afferentlerindeki 5HT3 reseptörlerini, kusma refleksini başlatmak için uyardıkları düşünölmektedir.

Sisplatin  $\leq 50\text{mg/m}^2$ , karboplatin, siklofosfamid  $\leq 1500\text{ mg/m}^2$  ve doksorubisin  $>25\text{ mg/m}^2$  içeren, orta derecede emetojenik kemoterapi alan 1132 hasta ile gerçekleştirilen iki randomize, çift kör çalışmada, 1. gün, intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron ile 32 mg ondansetron (yarı ömrü 4 saat) ya da 100 mg dolasetron (yarı- ömrü 7.3 saat), deksametazon olmaksızın karşılaştırılmıştır.

Sisplatin  $\leq 60\text{mg/m}^2$ , siklofosfamid  $>1500\text{ mg/m}^2$  ve dakarbazin içeren ileri derecede emetojenik kemoterapi alan 667 hasta ile gerçekleştirilen randomize, çift kör çalışmada, 1. gün intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron, 32 mg ondansetron ile karşılaştırılmıştır. Deksametazon, hastaların %67'sine kemoterapiden önce profilaktik olarak uygulanmıştır.

Ön alışmalar, palonosetronun etkinliğini gecikmiş başlayan bulantı ve kusmada değıerlendirmek için tasarlanmamıştır. Antiemetik aktivite 0-24 saat, 24-120 saat ve 0-120 saat süresince gözlenmiştir. Orta ve ileri derecede emetojenik kemoterapi üzerindeki çalışma sonuçları ve aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Palonosetron, emezisin akut fazında etkinlik bakımından karşılaştırılan diğerk ilaçlardan farklı değıldir.

Palonosetronun çoklu siklularda karşılaştırmalı etkinliği kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemesine rağmen, üç faz 3 çalışmasına dahil olan 875 hasta açık uçlu güvenlik çalışmasına devam etmiştir ve 9 ilave kemoterapi siklusunda 750 mikrogram palonosetron ile tedavi edilmiştir. Bütün sikluslar süresince tam emniyet sürdürülmüştür.

**Tablo 1: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi<sup>a</sup>**

|                                                                               | <b>ALOXİ<br/>250 mikrogram<br/>(n=189)</b> | <b>Ondansetron<br/>32 miligram<br/>(n=185)</b> | <b>Delta</b> |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|-----------------|
|                                                                               | %                                          | %                                              | %            |                 |
| <b>Tam Cevap ( Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)</b>                      |                                            |                                                |              |                 |
| <b>% 97.5 Clb</b>                                                             |                                            |                                                |              |                 |
| 0- 24 saat                                                                    | 81.0                                       | 68.6                                           | 12.4         | (% 1.8, % 22.8) |
| 24- 120 saat                                                                  | 74.1                                       | 55.1                                           | 19.0         | (% 7.5, % 30.3) |
| 0- 120 saat                                                                   | 69.3                                       | 50.3                                           | 19.0         | (% 7.4, % 30.7) |
| <b>Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)</b> |                                            |                                                |              |                 |
| <b>p- değeric</b>                                                             |                                            |                                                |              |                 |
| 0- 24 saat                                                                    | 76.2                                       | 65.4                                           | 10.8         | NS              |
| 24- 120 saat                                                                  | 66.7                                       | 50.3                                           | 16.4         | 0.001           |
| 0- 120 saat                                                                   | 63.0                                       | 44.9                                           | 18.1         | 0.001           |
| <b>Bulantı yok (Likert skalası)<br/>p-değeric</b>                             |                                            |                                                |              |                 |
| 0- 24 saat                                                                    | 60.3                                       | 56.8                                           | 3.5          | NS              |
| 24- 120 saat                                                                  | 51.9                                       | 39.5                                           | 12.4         | NS              |
| 0- 120 saat                                                                   | 45.0                                       | 36.2                                           | 8.8          | NS              |

<sup>a</sup> Tedavi etme amaçlı grup

<sup>b</sup> Çalışma etkinliğinin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. ALOXİ ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür.

<sup>c</sup> Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi  $\alpha = 0.05$ .

**Tablo 2: Dolasetron karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi<sup>a</sup>**

|                                                                               | <b>ALOXİ<br/>250 mikrogram<br/>(n=185)</b> | <b>Dolasetron<br/>100 miligram<br/>(n=191)</b> | <b>Delta</b> |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|------------------|
|                                                                               | %                                          | %                                              | %            |                  |
| <b>Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)</b>                       |                                            |                                                |              |                  |
| <b>% 97.5 Clb</b>                                                             |                                            |                                                |              |                  |
| 0- 24 saat                                                                    | 63.0                                       | 52.9                                           | 10.1         | (% -1.7, % 21.9) |
| 24- 120 saat                                                                  | 54.0                                       | 38.7                                           | 15.3         | (% 3.4, % 27.1)  |
| 0- 120 saat                                                                   | 46.0                                       | 34.0                                           | 12.0         | (% 0.3, % 23.7)  |
| <b>Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)</b> |                                            |                                                |              |                  |

| p- değeric                          |      |      |      |       |
|-------------------------------------|------|------|------|-------|
| 0- 24 saat                          | 57.1 | 47.6 | 9.5  | NS    |
| 24- 120 saat                        | 48.1 | 36.1 | 12.0 | 0.018 |
| 0- 120 saat                         | 48.1 | 30.9 | 10.9 | 0.027 |
| <b>Bulantı yok (Likert skalası)</b> |      |      |      |       |
| <b>p- değeri c</b>                  |      |      |      |       |
| 0- 24 saat                          | 48.7 | 41.4 | 7.3  | NS    |
| 24- 120 saat                        | 41.8 | 26.2 | 15.6 | 0.001 |
| 0- 120 saat                         | 33.9 | 22.5 | 11.4 | 0.014 |

<sup>a</sup> Tedavi etme amaçlı grup

<sup>b</sup> Çalışma etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. ALOXİ ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür.

<sup>c</sup> Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi  $\alpha = 0.05$ .

**Tablo 3: Ondansetrona karşı Orta Emetojenik Kemoterapi tedavisine yanıt veren grup ve fazdaki hastaların yüzdesi<sup>a</sup>**

|                                                                               | <b>ALOXİ<br/>250 mikrogram<br/>(n=223)</b> | <b>Ondansetron<br/>32 miligram<br/>(n=221)</b> | <b>Delta</b> |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|------------------|
|                                                                               | <b>%</b>                                   | <b>%</b>                                       | <b>%</b>     |                  |
| <b>Tam Cevap (Bulantı yok ve kurtarma tedavisi yok)</b>                       |                                            |                                                |              |                  |
| <b>% 97.5 Clb</b>                                                             |                                            |                                                |              |                  |
| 0- 24 saat                                                                    | 59.2                                       | 57.0                                           | 2.2          | (% -8.8, % 13.1) |
| 24- 120 saat                                                                  | 45.3                                       | 38.9                                           | 6.4          | (% -4.6, % 17.3) |
| 0- 120 saat                                                                   | 40.8                                       | 33.0                                           | 7.8          | (% -2.9, % 18.5) |
| <b>Tam kontrol (Tamamlanmış cevap ve hafif bulantıdan daha fazlası değil)</b> |                                            |                                                |              |                  |
| <b>p- değeric</b>                                                             |                                            |                                                |              |                  |
| 0- 24 saat                                                                    | 56.5                                       | 51.6                                           | 4.9          | NS               |
| 24- 120 saat                                                                  | 40.8                                       | 35.3                                           | 5.5          | NS               |
| 0- 120 saat                                                                   | 37.7                                       | 29.0                                           | 8.7          | NS               |
| <b>Bulantı yok (Likert skalası)</b>                                           |                                            |                                                |              |                  |
| <b>p- değeri c</b>                                                            |                                            |                                                |              |                  |
| 0- 24 saat                                                                    | 53.8                                       | 49.3                                           | 4.5          | NS               |
| 24- 120 saat                                                                  | 35.4                                       | 32.1                                           | 3.3          | NS               |
| 0- 120 saat                                                                   | 33.6                                       | 32.1                                           | 1.5          | NS               |

<sup>a</sup> Tedavi etme amaçlı grup

<sup>b</sup> Çalışma etkinliğin farklı olmadığını göstermek için tasarlanmıştır. ALOXİ ve karşılaştırılan ilaç arasında farklı olmayan etkinliğin alt sınırı % -15'den büyüktür.

<sup>c</sup> Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi  $\alpha = 0.05$ .

Palonosetronun kan basıncı, kalp atışı ve QTc' yi de içeren EKG parametrelerine olan etkisi ondansetron ve dolasetron etkileri ile karşılaştırılabilir. Klinik-dışı çalışmalarda

palonosetronun, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonla ilişkili iyon kanallarını bloke etme ve potansiyel aksiyon süresini uzatma özelliği gösterilmiştir.

Palonosteronun QTc aralığı üzerine etkisi, yetişkin kadın ve erkeklerde, çift-kör, randomize, paralel, plasebo ve pozitif (moksifloksasin) kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, 221 sağlıklı bireyde, 0.25, 0.75 veya 2.25 mg'lık tek dozlarda IV olarak uygulamanın EKG etkilerini değerlendirmektir. Çalışma, 2.25 mg'lık dozlara kadar diğer EKG aralıklarında olduğu gibi QT/QTc aralığına hiçbir etkinin olmadığını kanıtlamıştır. Kalp atışında, atrioventriküler (AV) iletimde ve kardiyak repolarizasyonunda hiçbir önemli değişiklik gözlenmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler:

ALOXİ (palonosetron hidroklorür) antiemetik ve bulantı önleyici bir ajandır. Palonosetron güçlü bir 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonistidir, diğer reseptörlere daha zayıf bağlanır.

Palonosetron hidroklorür beyazdan kirli beyaza renkli kristalize tozdur. Suda ve propilen glikolde çözünür, etanol ve 2-propanolde az çözünür. ALOXİ enjeksiyonluk solüsyon, steril, berrak, renksiz, pirojensiz, izotonik, tamponlanmış bir çözeltidir. Çözeltinin pH değeri 4,5-5,5'dur.

### Emilim

Intravenöz uygulamayı takiben, plazma konsantrasyonlarındaki başlangıçtaki ani azalmayı takiben yaklaşık 40 saatlik eliminasyon yarı ömrü ile vücuttan yavaş bir şekilde atılır. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C<sub>maks</sub>) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA - ∞) genellikle doz ile orantılı olup, sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında 0.3-90 mikrogram/kg doz aralığındadır.

### Dağılım

Palonosetron önerilen dozlarda vücutta yaygın olarak dağılır ve dağılım hacmi yaklaşık 6.9-7.9 L/kg'dır. Palonosetron'un yaklaşık % 62'si plazma proteinlerine bağlanır.

### Biyotransformasyon

Palonosetron, yaklaşık % 40'ı böbrek yoluyla, yaklaşık % 50'si palonosetron'un 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonist aktivitesinin %1'den daha azına sahip olan iki primer metabolite dönüştüğü metabolize olduğu ikili bir yol ile elimine edilir. *In vitro* metabolizma çalışmaları palonosetronun CYP2D6 ve daha az olmak üzere, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri ile metabolize edildiğini göstermiştir. Klinik farmakokinetik parametreler, CYP2D6 substratlarının yavaş ve hızlı metabolize edicileri arasında anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Palonosetron klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmez ya da indüklemeyiz.

### Eliminasyon

10 mikrogram/kg [14C]-palonosteron'un tek bir intravenöz dozundan sonra, dozun yaklaşık % 80'i 144 saat içinde idrar yoluyla değişmemiş aktif madde olarak atılmıştır. Bu da verilen dozun % 40'ına eşdeğerdir. Sağlıklı deneklere tek doz intravenöz bir bolus uygulamasından sonra, palonosetronun toplam vücut klerensi 173 ± 73 ml/dk. ve renal klerens 53 ± 29 ml/dk'dır. Toplam vücut klerensinin düşük ve dağılım hacminin büyük olması, plazmada yaklaşık 40 saat'lik eliminasyon yarı-ömür ile sonuçlanır. Hastaların %10'u 100 saatten daha fazla bir ortalama eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

## Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda: Yaş, palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet: Cinsiyet palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Cinsiyet baz alınarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik Hastalar: 18 yaş altındaki hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği: Hafiften ortaya böbrek yetmezliği palonosetron farmakokinetik parametrelerini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi böbrek yetmezliği renal klerensi düşürür, ancak bu hastalarda total vücut klerensi sağlıklı deneklerle benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hemodiyaliz hastalarında farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği: Hepatik yetmezlik, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında palonosetron total vücut klerensini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan kişilerde, palonosetronun yarılanma ömrü ve ortalama sistemik maruziyeti artar ancak bu doz ayarlamasını gerektirmez.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

*In vitro* çalışmalar, sadece çok yüksek konsantrasyonlardaki palonosetronun ventrikülün - de ve re-polarizasyon ve aksiyon potansiyel süresine katkısı olan iyon kanallarını bloke edebileceğini göstermiştir.

Hayvan çalışmaları, gebeliğe, embriyonal/fötal gelişmeye, doğum ya da postnatal gelişmeye dair direkt ya da indirekt zararlı etkilerin olmadığını göstermiştir. Plasenta geçişi konusunda, hayvan çalışmalarında sadece sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.6).

Palonosetron mutajenik değildir. Yüksek dozda palonosetron iki yıl süresince günlük olarak uygulanmıştır ve sıçanlarda karaciğer tümörleri oranında artış görülmüş, endokrin neoplazmlar ve deri tümörlerine sebep olmuş fakat farelerde böyle bir etki görülmemiştir. Mekanizmanın temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak uygulanan yüksek dozlar sebebiyle ve ALOXİ'nin insanlarda tek bir uygulama için kullanılması, bu bulguların klinik kullanım ile ilgili olmadığını düşündürmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Disodyum edetat

Sodyum sitrat

Sitrik asit monohidrat

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarı için)

Hidroklorik asit çözeltisi (pH ayarı için)

### **6.2 Geçimsizlikler**

ALOXİ enjeksiyon sırasında diğer tıbbi ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü 3 yıldır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu tıbbi ürün, 20°C- 25°C'de, ışıktan ve nemden korunarak saklanmalıdır.

Ürün kesinlikle dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Flakon açıldıktan sonra kullanılmayan kısmı saklanmamalıdır. (bkz. Bölüm6.6).

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Klorobütıl silikonize kauçuk tıpa ve alüminyum kapağı olan Tip I cam flakon  
Ambalajında 5 ml solüsyon içeren 1 adet flakon şeklinde mevcuttur.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve  
“Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.  
Sadece tek bir kullanım içindir, kullanılmamış çözeltiler her bir solüsyon atılmalıdır.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Koşuyolu Cad. No:34,  
34718, Kadıköy / İstanbul  
Tel: + 90 (216) 544 90 00  
Faks: +90 (216) 545 59 99

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

122/90

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

25.07.2007

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**