

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aloxi 250 mikrogramů, injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).
Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aloxi je indikován u dospělých k:

- prevenci akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů,
- prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

Aloxi je indikován u pediatrických pacientů od 1 měsíce a starších k:

- prevenci akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů a prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Aloxi se má používat pouze před podáním chemoterapie. Tento léčivý přípravek musí být podán zdravotnickým pracovníkem pod příslušným lékařským dohledem.

Dávkování

Dospělí

250 mikrogramů palonosetronu se podává v jednom intravenózním bolusu přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie. Aloxi se musí podávat injekcí 30 sekund.

Účinnost Aloxi v prevenci nauzey a zvracení vyvolaného vysoce emetogenní chemoterapií lze zvýšit přidáním kortikosteroidu podávaného před chemoterapií.

Starší lidé

U starších lidí není nutné dávku nijak upravovat.

Pediatrická populace

Děti a dospívající (od 1 měsíce do 17 let):

20 mikrogramů/kg (maximální celková dávka by neměla překročit 1500 mikrogramů) palonosetronu se podává jako samostatná intravenózní infuze v délce 15 minut přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie.

Bezpečnost a účinnost Aloxi u dětí mladších než 1 měsíc nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. O použití přípravku Aloxi k prevenci nauzey a zvracení u dětí mladších než 2 roky existují pouze omezené údaje.

Jaterní porucha

U pacientů s poruchou funkce jater není nutné dávku nijak upravovat.

Ledvinová porucha

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné dávku nijak upravovat.

Pro pacienty s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože palonosetron může zvýšit dobu průchodu tlustým střevem, je třeba pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce po podání léčiva sledovat. V souvislosti s dávkou 750 mikrogramů palonosetronu byly hlášeny dva případy zácpy s nahromaděním stolice, které vyžadovaly hospitalizaci.

V žádné testované hladině dávky neindukoval palonosetron klinicky relevantní prodloužení intervalu QTc. Ke zjištění definitivních údajů prokazujících vliv palonosetronu na QT/QTc byla provedena důkladná QT/QTc specifická studie na zdravých dobrovolnících (viz bod 5.1).

Nicméně, stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, se musí při podávání palonosetronu u pacientů, u nichž došlo k prodloužení intervalu QT či je u nich takový vývoj pravděpodobný, postupovat opatrně. Tyto podmínky zahrnují pacienty, kteří mají v osobní či rodinné anamnéze prodloužení intervalu QT, abnormální hladiny elektrolytů, městnavé srdeční selhání, bradyarytmie, poruchy srdeční vodivosti, a pacienty užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení intervalu QT nebo abnormálním hladinám elektrolytů. Před podáním antagonistů 5-HT₃ je nutné napravit hypokalémii a hypomagnezémii.

Při použití antagonistů 5-HT₃ buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se odpovídající sledování pacientů s ohledem na výskyt příznaků podobných příznakům serotoninového syndromu.

Aloxi se nemá používat k prevenci či léčbě nauzey a zvracení ve dnech následujících po chemoterapii, pokud to není ve spojitosti s podáním jiné chemoterapie.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Palonosetron je metabolizován převážně CYP2D6 s malým přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Na základě studií *in vitro* bylo zjištěno, že palonosetron v klinicky významných koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

Chemoterapeutika

V předklinických studiích palonosetron neinhiboval protinádorovou aktivitu pěti testovaných chemoterapeutik (cisplatina, cyklofosamid, cytarabin, doxorubicin a mitomycin C).

Metoklopramid

V klinické studii se neobjevila žádná významná farmakokinetická interakce mezi jednotlivou intravenózní dávkou palonosetronu a ustálenou koncentrací perorálně podávaného metoklopramidu, který je inhibitorem CYP2D6.

Induktory a inhibitory CYP2D6

V populační farmakokinetické analýze se ukázalo, že souběžné podávání s induktory CYP2D6 (dexamethason a rifampicin) a inhibitory (včetně amiodaronu, celecoxibu, chlorpromazinu, cimetidinu, doxorubicinu, fluoxetinu, haloperidolu, paroxetinu, chinidinu, ranitidinu, ritonaviru, sertralinu nebo terbinafinu) nemělo žádný významný vliv na clearance palonosetronu.

Kortikosteroidy

Palonosetron byl bezpečně podáván s kortikosteroidy.

Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI, SNRI)

Po souběžném podávání antagonistů 5-HT₃ a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu.

Další léčivé přípravky

Palonosetron byl bezpečně podáván s analgetiky, antiemetiky/přípravky proti nevolnosti, spasmolytiky a anticholinergiky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání palonosetronu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 5.3).

Neexistují žádné údaje o vlivu palonosetronu na těhotenství u člověka. Proto těhotné ženy nesmí palonosetron používat, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné.

Kojení

Protože neexistují žádné údaje o vylučování palonosetronu do mateřského mléka, kojení je třeba během léčby přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o vlivu palonosetronu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Protože palonosetron může vyvolat závratě, spavost či únavu, pacienti musí během řízení nebo obsluhy strojů postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích u dospělých s dávkou 250 mikrogramů (celkem 633 pacientů) byly nejčastěji pozorované účinky, které bylo přinejmenším možné spojovat s Aloxi, bolesti hlavy (9 %) a zácpa (5 %).

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky (NÚ), které možná či pravděpodobně souvisí s Aloxi. Byly hodnoceny jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nežádoucí účinky byly hlášeny postmarketingově. V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Časté NÚ (≥1/100 až <1/10)	Méně časté NÚ (≥1/1000 až <1/100)	Velmi vzácné NÚ^o (<1/10 000)
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita, anafylaxe, anafylaktické / anafylaktoidní reakce a šok
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperkalémie, metabolické poruchy, hypokalciémie, hypokalémie, anorexie, hyperglykémie, snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Úzkost, euforická nálada	
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy závratě	Spavost, nespavost, parestézie, nadměrná ospalost, periferní senzorycká neuropatie	
Poruchy oka		Podráždění očí, amblyopie	
Poruchy ucha a labyrintu		Kinetóza, hučení v uších	
Srdeční poruchy		Tachykardie, bradykardie, extrasystoly, myokardiální ischemie, tachykardie, sinusová arytmie, supraventrikulární extrasystoly,	
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze, diskolorace žil, rozšíření žil	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytavka	
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Průjem	Dyspepsie, bolest v krajině břišní, bolest v horní části krajiny břišní, sucho v ústech, plynatost	
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinémie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergická dermatitida, svědivá vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, glykosurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, pyrexie, únava, pocit horkosti, chřipkovité onemocnění	Reakce v místě vpichu*
Vyšetření		Zvýšené transaminázy, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	

^o Z postmarketingové praxe

* Zahrnuje následující: pálení, otok, nepohodlí a bolest

Pediatriká populace

V pediatrických klinických studiích prevence nauzey a zvracení navozených středně nebo vysoce emetogenní chemoterapií, dostávalo 402 pacientů jednotlivou dávku palonosetronu (3, 10, nebo 20 mcg/kg). Následující časté nebo méně časté nežádoucí účinky byly hlášeny po podání palonosetronu, žádný nebyl hlášený s frekvencí >1 %.

Třída orgánových systémů	Časté NÚ (≥1/100 až <1/10)	Méně časté NÚ (≥1/1000 až <1/100)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě, dyskineze
Srdeční poruchy		Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu, poruchy vedení, sinusová tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dušnost, epistaxe
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alergická dermatitida, svědění, kožní poruchy, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, bolest

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u pediatrických pacientů užívajících palonosetron po dobu až 4 cyklů chemoterapie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V klinických studiích u dospělých byly použity dávky až 6 mg. Skupina s nejvyšší podávanou dávkou vykazovala podobný výskyt nežádoucích účinků ve srovnání se skupinami s jinými podávanými dávkami a nebyla pozorována závislost účinku na dávce. Nepravděpodobný případ předávkování Aloxi je třeba řešit podpurnou péčí. Studie s dialýzou nebyly prováděny, avšak díky velkému distribučnímu objemu je nepravděpodobné, že by dialýza byla efektivní léčbou při předávkování Aloxi.

Pediatrická populace

Nebyl hlášen žádný případ předávkování v pediatrických klinických studiích.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5HT₃). ATC kód: A04AA05.

Palonosetron je selektivní vysokoafinitní antagonist 5HT₃ receptoru.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích celkem s 1132 pacienty užívajícími středně emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu ≤50 mg/m², karboplatinu, cyklofosamid ≤1500 mg/m² a doxorubicin >25 mg/m², byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg (poločas 4 hodiny) nebo dolasetronem v dávce 100 mg (poločas 7,3 hodin), bez dexametazonu.

V randomizované, dvojitě zaslepené studii celkem s 667 pacienty užívajícími vysoce emetogenní chemoterapii, která zahrnovala cisplatinu ≥60 mg/m², cyklofosamid >1500 mg/m² a dakarbazin, byl porovnáván palonosetron v dávkách 250 mikrogramů a 750 mikrogramů podávaných intravenózně 1. den s ondansetronem v dávce 32 mg. Před chemoterapií byl 67 % pacientů podáván profylakticky dexametazon.

Hlavní studie nebyly navrženy tak, aby hodnotily účinnost palonosetronu při zpožděném nástupu nauzey a zvracení. Antiemetické působení bylo pozorováno během 0 až 24 hodin, 24 až 120 hodin a 0 až 120 hodin. Výsledky studií se střední emetogenní chemoterapií a studie s vysoce emetogenní chemoterapií jsou shrnuty v následujících tabulkách.

Palonosetron nevykazoval non-inferioritu vůči srovnávaným léčivům v akutní fázi zvracení jak u středně, tak u vysoce emetogenního souboru.

Přestože se neprokázala v kontrolovaných klinických studiích komparativní účinnost palonosetronu ve vícenásobných cyklech, 875 pacientů zařazených ve třech klinických hodnoceních fáze 3 pokračovalo v otevřené studii bezpečnosti a bylo léčeno palonosetronem v dávce 750 mikrogramů až 9 dalších cyklů chemoterapie. Celková bezpečnost byla během všech cyklů zachována.

Tabulka 1: Procentuální podíl pacientů^a citlivých na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu.

	Aloxi 250 mikrogramů (n= 189)	Ondansetron 32 miligramů (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				97,5 %
CI^b				
0-24 hodin	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 hodin	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 hodin	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota
p^c				
0-24 hodin	76,2	65,4	10,8	neuveдено
24-120 hodin	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 hodin	63,0	44,9	18,1	0,001
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	60,3	56,8	3,5	neuveдено
24-120 hodin	51,9	39,5	12,4	neuveдено
0-120 hodin	45,0	36,2	8,8	neuveдено

^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi Aloxi a srovnávaným léčivem.

^c Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Tabulka 2: Procentuální podíl pacientů^a odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii se středně emetogenní chemoterapií oproti dolasetronu.

	Aloxi 250 mikrogramů (n= 185)	Dolasetron 100 miligramů (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				97,5 %
CI^b				
0-24 hodin	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 hodin	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 hodin	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota
p^c				
0-24 hodin	57,1	47,6	9,5	nevedeno
24-120 hodin	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 hodin	41,8	30,9	10,9	0,027
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	48,7	41,4	7,3	nevedeno
24-120 hodin	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 hodin	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi Aloxi a srovnávaným léčivem.

^c Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Tabulka 3: Procentuální podíl pacientů^a odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze ve studii s vysoce emetogenní chemoterapií oproti ondansetronu.

	Aloxi 250 mikrogramů (n= 223)	Ondansetron 32 miligramů (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				97,5 %
CI^b				
0-24 hodin	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 hodin	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 hodin	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota
p^c				
0-24 hodin	56,5	51,6	4,9	neuveдено
24-120 hodin	40,8	35,3	5,5	neuveдено
0-120 hodin	37,7	29,0	8,7	neuveдено
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	53,8	49,3	4,5	neuveдено
24-120 hodin	35,4	32,1	3,3	neuveдено
0-120 hodin	33,6	32,1	1,5	neuveдено

^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi Aloxi a srovnávaným léčivem.

^c Test Chí-kvadrát. Hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

Vliv palonosetronu na krevní tlak, tep a parametry EKG včetně QTc byl v CINV klinických studiích srovnatelný s ondansetronem a dolasetronem. V neklinických studiích vykazoval palonosetron schopnost blokovat iontové kanály účastníci se de- a re-polarizace komory, a prodlužovat trvání akčního potenciálu.

Vliv palonosetronu na QTc interval byl hodnocen u dospělých mužů a žen ve dvojité zaslepené randomizované paralelní studii kontrolované placebem a pozitivní kontrolou (moxifloxacin). Cílem bylo zhodnotit vliv i.v. podaného palonosetronu na EKG v jednotlivě podaných dávkách 0,25, 0,75 nebo 2,25 mg u 221 zdravých subjektů. Studie prokázala, že dávky do 2,25 mg nemají žádný vliv na QT/QTc ani na další intervaly EKG. Nebyly prokázány žádné klinicky významné změny tepu, atrioventrikulární (AV) vodivosti ani srdeční repolarizace.

Pediatriká populace

Prevence chemoterapií navozené nauzey a zvracení (CINV):

Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 3 µg/kg a 10 µg/kg byla zkoumána v první klinické studii u 72 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (12 pacientů), 2 až 11 let (31 pacientů) a 12 až 17 let (29 pacientů), podstupujících vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii. U žádné ze zmíněných hladin dávek nebyla vznesena bezpečnostní znepokojení. Primární proměnnou účinnosti byl podíl pacientů s úplnou odpovědí (definovanou jako žádná emetická epizoda, bez použití záchranné medikace) během prvních 24 hodin po začátku podávání chemoterapie. Účinnost po podání palonosetronu v dávce 10 µg/kg ve srovnání s palonosetronem v dávce 3 µg/kg byla 54,1 %, respektive 37,1 %.

Účinnost Aloxi v prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním byla prokázána v druhé non-inferioritní pivotní studii srovnávající jednotlivou intravenózní infuzi palonosetronu s i.v. režimem ondansetronu. Celkem 493 pediatrických pacientů ve věku 64 dnů až 16,9 let, kteří dostávali středně (69,2 %) nebo vysoce (30,8 %) emetogenní chemoterapii, bylo léčeno palonosetronem 10 µg/kg (maximálně 0,75 mg), palonosetronem 20 µg/kg

(maximálně 1,5 mg) nebo ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, maximální celková dávka 32 mg) 30 minut před začátkem emetogenní chemoterapie během Cyklu 1. V rámci všech léčebných skupin většina pacientů (78,5 %) nepodstupovala chemoterapii poprvé. Podávaná emetogenní chemoterapie zahrnovala doxorubicin, cyklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycin, karboplatinu a daunorubicin. Adjuvantní kortikosteroidy, včetně dexametazonu, byly podávány spolu s chemoterapií u 55 % pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla úplná odpověď (ÚO) v akutní fázi prvního cyklu chemoterapie, definovaná jako stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné léčby v prvních 24 hodinách od zahájení chemoterapie. Účinnost přípravku byla založena na prokázání non-inferiority intravenózního palonosetronu ve srovnání s intravenózním ondansetronem. Kritéria non-inferiority by byla splněna, pokud by spodní hranice 97,5% intervalu spolehlivosti pro rozdíl v hodnotách úplné odpovědi po podání intravenózního palonosetronu minus intravenózního ondansetronu byla vyšší než -15 %. Ve skupině palonosetronu 10 µg/kg, 20 µg/kg a ondansetronu byl podíl pacientů s ÚO_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % a 58,6 %. Protože 97,5% interval spolehlivosti (hodnota upravená Mantel-Haenszelovým testem) pro rozdíl mezi hodnotami ÚO_{0-24h} palonosetronu 20 µg/kg a ondansetronu byl [-11,7 %, 12,4 %], dávka 20 µg/kg palonosetronu prokázala non-inferioritu k ondansetronu. I když tato studie prokázala, že pediatričtí pacienti potřebují vyšší dávku palonosetronu pro prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení než dospělí, jeho bezpečnostní profil odpovídá prokázanému profilu u dospělých (viz bod 4.8). Farmakokinetické informace jsou uvedeny v bodě 5.2.

Prevence pooperační nauzey a zvracení (PONV):

Byly provedeny dvě pediatrické klinické studie. Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 1 µg/kg a 3 µg/kg byla srovnávána v první klinické studii u 150 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (7 pacientů), 2 až 11 let (96 pacientů) a 12 až 16 let (47 pacientů), podstupujících elektivní operaci. V žádné z léčebných skupin nebyla vznesena žádná bezpečnostní znepokojení. Podíl pacientů bez emezy v období 0-72 hodin po operaci byl po podání palonosetronu v dávce 1 µg/kg nebo 3 µg/kg podobný (88 % vs. 84 %).

Druhá pediatrická klinická studie byla multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě zamaskovaná, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, non-inferioritní studie s paralelními skupinami s podáním jednotlivé dávky, srovnávající i.v. palonosetron (1 µg/kg, maximálně 0,075 mg) oproti i.v. ondansetronu. Do studie bylo zařazeno celkem 670 pediatrických chirurgických pacientů ve věku 30 dnů až 16,9 let. Primárního cílového parametru účinnosti, úplné odpovědi (ÚO: stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné antiemetické medikace) během prvních 24 hodin po operaci, bylo dosaženo u 78,2 % pacientů ve skupině s palonosetronem a u 82,7 % pacientů ve skupině s ondansetronem. Předem stanovená mez pro splnění non-inferiority byla -10 %, hodnota upravená Mantel-Haenszelovým statistickým non-inferioritním intervalem spolehlivosti pro rozdíl v primárním cíli, úplné odpovědi (ÚO), byla [-10,5, 1,7 %], a proto nebyla non-inferiorita prokázána. V žádné z léčebných skupin nebyly vzneseny žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání po počátečním poklesu plazmatické koncentrace následuje pomalá eliminace z organismu se středním konečným eliminačním poločasem přibližně 40 hodin.

Střední maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC_{0-∞}) jsou všeobecně přímo úměrné dávce v rozsahu dávky 0,3-90 µg/kg u zdravých subjektů a u pacientů s nádorovým onemocněním.

U 11 pacientů s karcinomem varlat byl po intravenózním podání 0,25 mg palonosetronu každý druhý den v celkovém množství 3 dávek střední (±SO, směrodatná odchylka) nárůst plazmatické koncentrace 42±34 % ode dne 1 do dne 5. Po intravenózním podání 0,25 mg palonosetronu jednou denně po dobu 3 dnů 12ti zdravým subjektům byl střední (±SO) nárůst plazmatické koncentrace palonosetronu 110±45 % ode dne 1 do dne 3.

Simulace farmakokinetiky naznačují, že celková expozice ($AUC_{0-\infty}$) po intravenózně podaném palonosetronu v dávce 0,25 mg jednou denně po dobu 3 po sobě následujících dnů byla podobná jako po jedné intravenózně podané dávce 0,75 mg, ačkoliv C_{max} jednotlivé dávky 0,75 mg byla vyšší.

Distribuce

Palonosetron v doporučené dávce je široce distribuován v organismu s distribučním objemem přibližně 6,9 až 7,9 l/kg. Přibližně 62 % palonosetronu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Palonosetron je odbouráván dvojitou cestou, přibližně 40 % se odbourává ledvinami a dalších přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů, které mají méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty receptoru 5HT₃. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že CYP2D6 a v menším rozsahu izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 se podílejí na metabolismu palonosetronu. Ovšem klinické farmakokinetické parametry nejsou mezi silnými a slabými metabolizátory CYP2D6 substrátů významně odlišné. Palonosetron neinhibuje ani neindukuje izoenzymy cytochromu P450 v klinicky významných koncentracích.

Eliminace

Po jedné intravenózní dávce 10 mikrogramů/kg [¹⁴C]-palonosetronu se vyloučilo močí přibližně 80 % dávky během 144 hodin, přičemž palonosetron představoval přibližně 40 % podané dávky jako nezměněné účinné látky. Po jednorázovém podání intravenózního bolusu u zdravých subjektů byla celková clearance palonosetronu v organismu 173 ± 73 ml/min a renální clearance byla 53 ± 29 ml/min. Nízká celková tělesná clearance a velký distribuční objem znamenal konečný eliminační poločas v plazmě přibližně 40 hodin. Deset procent pacientů má střední konečný eliminační poločas vyšší než 100 hodin.

Farmakokinetika u speciálních populací

Starší osoby

Věk neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. U starších pacientů není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Pohlaví

Pohlaví neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. Není zapotřebí žádné úpravy dávkování podle pohlaví.

Pediatriká populace

Farmakokinetická data pro stanovení jednotlivé i.v.dávky Aloxi byla získána z podskupiny pediatrických pacientů (n=280) s nádorovým onemocněním, kteří dostávali dávku 10 µg/kg nebo 20 µg/kg. Při navýšení dávky z 10 µg/kg na 20 µg/kg bylo pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC, které bylo úměrné dávce. Po podání následující jednotlivé dávky intravenózní infuze Aloxi 20 µg/kg bylo hlášeno, že dosažené maximální koncentrace v plazmě (C_T) na konci 15minutové infuze byly velmi variabilní ve všech věkových skupinách a měly tendenci být nižší u pacientů <6 let než u starších pediatrických pacientů. Medián poločasu po podání 20 µg/kg byl 29,5 hodin ve všech věkových skupinách a pohyboval se v rozmezí od asi 20 do 30 hodin napříč věkovými skupinami.

Celková hodnota tělesné clearance (l/h/kg) u pacientů ve věku od 12 do 17 let byla podobná jako u zdravých dospělých. Nejsou zde žádné zjevné rozdíly v distribučním objemu, pokud je vyjádřen jako l/kg.

Tabulka 4. Farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní infuzi Aloxi 20 µg/kg po dobu 15 minut a u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byly podávány dávky 3 µg/kg a 10 µg/kg jako intravenózní bolus.

	Pediatrickí pacienti s nádorovým onemocněním ^a				Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním ^b	
	<2 roky	2 roky <6 let	6 let <12 let	12 let <17 let	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , hodiny	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distribuční objem ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a FK parametry vyjádřené jako geometrický průměr (CV – variační koeficient), s výjimkou T_{1/2}, který má hodnotu mediánu.

^b FK parametry vyjádřené jako aritmetický průměr (SD)

^c Clearance a distribuční objem u pediatrických pacientů byly vypočítány z obou skupin, 10 a 20 µg/kg a upraveny dle hmotnosti. U dospělých jsou v názvu sloupců označeny různé úrovně dávkování.

^d V_{ss} je hlášen u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním, zatímco V_z u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním.

Ledvinová porucha

Mírná až střední ledvinová porucha neovlivňuje farmakokinetické parametry palonosetronu. Závažná ledvinová porucha snižuje renální clearance, nicméně celková tělesná clearance u těchto pacientů je podobná jako u zdravých subjektů. U pacientů s renální insuficiencí není zapotřebí žádná úprava dávkování. Pro pacienty, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou k dispozici farmakokinetické údaje.

Jaterní porucha

Jaterní porucha nesnižuje významně celkovou tělesnou clearance palonosetronu ve srovnání se zdravými subjekty. I když konečný eliminační poločas odstraňování a střední systémová expozice palonosetronu jsou u pacientů se závažnou poruchou funkce jater zvýšeny, neopodstatňuje to snížení dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Neklinické studie ukazují, že palonosetron může blokovat iontové kanály zapojené do ventrikulární depolarizace a repolarizace a prodloužit trvání akčního potenciálu pouze ve velmi vysokých koncentracích.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 4.6).

Palonosetron není mutagenní. Vysoké dávky palonosetronu (každá dávka způsobující nejméně třicetnásobek terapeutické expozice u lidí) podávané denně po dva roky způsobily zvýšenou míru výskytu jaterních tumorů, endokrinních neoplazmat (ve štítné žláze, hypofýze, pankreatu, dřeni nadledvinek) a kožních tumorů u laboratorních potkanů, ale ne u myši. Základní mechanismy nejsou plně objasněny, ale kvůli vysokým použitým dávkám a proto, že Aloxi je určen k jednorázové aplikaci u lidí, se tyto nálezy nepovažují za relevantní pro klinické použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Dihydrát edetanu disodného
Citronan sodný
Monohydrát kyseliny citrónové
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let
Po otevření injekční lahvičky přípravek ihned použijte a zlikvidujte jakýkoliv nepoužitý roztok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla typu I se zátkou z chlorbutylového silikonového kaučuku a hliníkovým víčkem.
Dodává se v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku s 5 ml roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Určeno k jednorázovému použití, jakýkoliv nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/04/306/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 23. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aloxi 500 mikrogramů, měkké tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 500 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky:

Jedna tobolka obsahuje 7 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Neoznačené, světle béžové, neprůhledné, kulaté až oválné tobolky z měkké želatiny, naplněné čirým nažloutlým roztokem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aloxi je indikován u dospělých k prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Aloxi se má používat pouze před podáním chemoterapie.

Dávkování

Dospělí

500 mikrogramů palonosetronu se podává perorálně přibližně 1 hodinu před zahájením chemoterapie.

Starší lidé

U starších lidí není nutné dávku nijak upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Aloxi u dětí nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1 a v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Jaterní porucha

U pacientů s poruchou funkce jater není nutné dávku nijak upravovat.

Ledvinová porucha

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné dávku nijak upravovat. Pro pacienty s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K perorálnímu podání.
Aloxi lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože palonosetron může zvýšit dobu průchodu tlustým střevem, je třeba pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce po podání léčiva sledovat. V souvislosti s dávkou 750 mikrogramů palonosetronu byly hlášeny dva případy zácpy s nahromaděním stolice, které vyžadovaly hospitalizaci.

V žádné testované hladině dávky neindukoval palonosetron klinicky relevantní prodloužení intervalu QTc (korigovaný interval QT). Ke zjištění definitivních údajů prokazujících vliv palonosetronu na QT/QTc byla provedena důkladná QT/QTc specifická studie na zdravých dobrovolnících (viz bod 5.1).

Nicméně, stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, se musí při podávání palonosetronu u pacientů, u nichž došlo k prodloužení intervalu QT či je u nich takový vývoj pravděpodobný, postupovat opatrně. Tyto podmínky zahrnují pacienty, kteří mají v osobní či rodinné anamnéze prodloužení intervalu QT, abnormální hladiny elektrolytů, městnavé srdeční selhání, bradyarytmie, poruchy srdeční vodivosti, a pacienty užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení intervalu QT nebo abnormálním hladinám elektrolytů. Před podáním antagonistů 5-HT₃ je nutné napravit hypokalémii a hypomagnezémii.

Při použití antagonistů 5-HT₃ buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se odpovídající sledování pacientů s ohledem na výskyt příznaků podobných příznakům serotoninového syndromu.

Aloxi se nemá používat k prevenci či léčbě nauzey a zvracení ve dnech následujících po chemoterapii, pokud to není ve spojitosti s podáním jiné chemoterapie.

Aloxi obsahuje sorbitol. Pacienti se zřídka se vyskytujícími dědičnými obtížemi s intolerancí fruktózy nesmí tento léčivý přípravek užívat. Tobolky Aloxi mohou také obsahovat stopy lecitinu ze sóji. Pacienti se známou přecitlivělostí na burské oříšky nebo sóju by proto měli být důkladně sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Palonosetron je metabolizován převážně CYP2D6 s malým přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Na základě studií *in vitro* bylo zjištěno, že palonosetron v klinicky významných koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

Chemoterapeutické léčivé přípravky.

V předklinických studiích palonosetron neinhiboval protinádorovou aktivitu pěti testovaných chemoterapeutik (cisplatina, cyklofosfamid, cytarabin, doxorubicin a mitomycin C).

Metoklopramid.

V klinické studii se neobjevila žádná významná farmakokinetická interakce mezi jednotlivou intravenózní dávkou palonosetronu a ustálenou koncentrací perorálně podávaného metoklopramidu, který je inhibitorem CYP2D6.

Induktory a inhibitory CYP2D6.

V populační farmakokinetické analýze se ukázalo, že souběžné podávání s induktory CYP2D6 (dexametazon a rifampicin) a inhibitory (včetně amiodaronu, celecoxibu, chlorpromazinu, cimetidinu, doxorubicinu, fluoxetinu, haloperidolu, paroxetinu, chinidinu, ranitidinu, ritonaviru, sertralínu nebo terbinafinu) nemělo žádný významný vliv na clearance palonosetronu.

Kortikosteroidy.

Palonosetron byl bezpečně podáván s kortikosteroidy.

Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI, SNRI)

Po souběžném podávání antagonistů 5-HT₃ a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu.

Další léčivé přípravky.

Palonosetron byl bezpečně podáván s analgetiky, antiemetiky/přípravky proti nevolnosti, spasmolytiky a anticholinergiky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání palonosetronu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 5.3). Neexistují žádné údaje o vlivu palonosetronu na těhotenství u člověka, proto těhotné ženy nesmí palonosetron používat, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné.

Kojení

Protože neexistují žádné údaje o vylučování palonosetronu do mateřského mléka, kojení je třeba během léčby přerušit.

Fertilita

Údaje o účinku palonosetronu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Protože palonosetron může vyvolat závrať, spavost či únavu, pacienti musí během řízení nebo obsluhy strojů postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s dávkou 500 mikrogramů (celkem 161 pacientů) byla nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem, který bylo přinejmenším možné spojovat s Aloxi, bolest hlavy (3,7 %).

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky (NÚ), které možná či pravděpodobně souvisí s Aloxi. Byly hodnoceny jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Třídy orgánových systémů	Časté NÚ	Méně časté NÚ
Psychiatrické poruchy		Nespavost
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	
Poruchy oka		Otoky očí
Srdeční poruchy		Atrioventrikulární blok prvního stupně, atrioventrikulární blok druhého stupně
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost
Gastrointestinální poruchy		Zácpa, nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie
Vyšetření		Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

V postmarketingové praxi se u injekčního roztoku palonosetronu pro intravenózní podání vyskytly velmi vzácné případy (<1/10 000) hypersenzitivních reakcí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V klinických pokusech byly použity dávky až 6 mg. Skupina s nejvyšší podávanou dávkou vykazovala podobný výskyt nežádoucích účinků ve srovnání se skupinami s jinými podávanými dávkami a nebyla pozorována závislost účinku na dávce. Nepravděpodobný případ předávkování Aloxi je třeba řešit podpurnou péčí. Studie s dialýzou nebyly prováděny, avšak díky velkému distribučnímu objemu je nepravděpodobné, že by dialýza byla efektivní léčbou při předávkování Aloxi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5HT₃). ATC kód: A04AA05.

Palonosetron je selektivní vysokoafinitní antagonist 5HT₃ receptoru.

V multicentrickém, randomizovaném, dvojitě zaslepeném klinickém pokusu s aktivní kontrolou s 635 pacienty, jimž byla nasazena středně emetogenní chemoterapie rakoviny. Byly porovnávány jednotlivé dávky palonosetronu ve formě tobolek podávaných perorálně 1 hodinu před středně emetogenní chemoterapií v dávkách 250 µg, 500 µg a 750 µg s jednotlivou intravenózně podanou dávkou 250 µg Aloxi 30 minut před chemoterapií. Pacientům byl ke stanovené terapii přiřazen buď dexametazon nebo placebo. Většina pacientů v této studii byly ženy (73 %), bělošky (69 %), které dříve nepodstoupily chemoterapii (59 %).

Antianemická aktivita byla sledována v průběhu 0 – 24 hodin, 24 – 120 hodin a 0 – 120 hodin. Účinnost byla hodnocena na základě průkazu non-inferiority perorálně podávaného palonosetronu v porovnání se schváleným intravenózním preparátem. Kritéria non-inferiority byla splněna, pokud dolní hranice dvoustranného 98,3 % intervalu spolehlivosti pro rozdíly v celkových poměrech odpovědí na perorálně podaný palonosetron mínus schválený intravenózní preparát byla vyšší než - 15 %. Hranice non-inferiority byla 15 %.

Jak je naznačeno v Tabulce 1, u perorálně podávaných tobolek Aloxi 500 mikrogramů byla prokázána non-inferiorita vzhledem k aktivnímu komparátoru v průběhu intervalu 0 – 24 hodin a 0 – 120 hodin; pro časové období 24 – 120 hodin však non-inferiorita prokázána nebyla.

Přestože se neprokázala v kontrolovaných klinických pokusech komparativní účinnost palonosetronu ve vícenásobných cyklech, 217 pacientů bylo zařazeno do multicentrické, otevřené bezpečnostní studie a bylo léčeno tobolkami palonosetronu v dávce 750 mikrogramů až 4 další cykly chemoterapie z celkového počtu 654 cyklů chemoterapie. Přibližně 74 % pacientů také dostávalo jednotlivou dávku perorálně nebo intravenózně podávaného dexametazonu 30 minut před chemoterapií. Celková odpověď nebyla pro opakovanou aplikaci v cyklech formálně hodnocena. Obecně byl však antiemetický účinek pro interval 0 – 24 hodin podobný v průběhu po sobě jdoucích cyklů a celková bezpečnost byla během všech cyklů zachována.

Tabulka 1: Podíl pacientů^a citlivých na léčbu podle léčebné skupiny a fáze

	Aloxi perorální podání 500 mikrogramů (n= 160)	Aloxi intravenózní podání 250 mikrogramů (n= 162)	Delta	
	%	%	%	
Úplná odpověď (žádná emeze a žádná záchranná medikace)				98,3 %
CI^b				
0-24 hodin	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24-120 hodin	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0-120 hodin	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Úplná kontrola (úplná odpověď a nejvýše slabá nauzea)				hodnota
p^c				
0-24 hodin	74,4	68,5	5,9	Neuvedeno
24-120 hodin	56,3	62,3	-6,0	Neuvedeno
0-120 hodin	52,5	56,2	-3,7	Neuvedeno
Bez nauzey (Likertova stupnice)				hodnota p^c
0-24 hodin	58,8	57,4	1,4	neuvedeno
24-120 hodin	49,4	47,5	1,9	Neuvedeno
0-120 hodin	45,6	42,6	3,0	Neuvedeno

^a Kohorta pacientů randomizovaných podle původního léčebného záměru

^b Studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu. Dolní hranice větší než -15 % prokazuje non-inferioritu mezi perorálně podávaným Aloxi a srovnávaným léčivem intravenózně podávaným Aloxi.

^c Test Chí-kvadrát. Hladiny významnosti při alfa 0,0167 (nastaveným pro multipní srovnání).

V neklinických studiích vykazoval palonosetron schopnost blokovat iontové kanály účastníci se de- a re-polarizace komory, a prodlužovat trvání akčního potenciálu.

Vliv palonosetronu na QTc interval byl hodnocen u dospělých mužů a žen ve dvojité zaslepené randomizované paralelní studii kontrolované placebem a pozitivní kontrolou (moxifloxacin). Cílem bylo zhodnotit vliv i.v. podaného palonosetronu na EKG v jednotlivě podaných dávkách 0,25, 0,75 nebo 2,25 mg u 221 zdravých subjektů. Studie prokázala, že dávky do 2,25 mg nemají žádný vliv na QT/QTc ani na další intervaly EKG. Nebyly prokázány žádné klinicky významné změny tepu, atrioventrikulární (AV) vodivosti ani srdeční repolarizace.

Pediatrická populace

Prevence chemoterapií navozené nauzey a zvracení (CINV):

Bezpečnost a účinnost intravenózního palonosetronu při jednotlivých dávkách 3 µg/kg a 10 µg/kg byla zkoumána v první klinické studii u 72 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až

23 měsíců (12 pacientů), 2 až 11 let (31 pacientů) a 12 až 17 let (29 pacientů), podstupujících vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii. U žádné ze zmíněných hladin dávek nebyla vznesena bezpečnostní znepokojení. Primární proměnnou účinnosti byl podíl pacientů s úplnou odpovědí (definovanou jako žádná emetická epizoda, bez použití záchranné medikace) během prvních 24 hodin po začátku podávání chemoterapie. Účinnost po podání palonosetronu v dávce 10 µg/kg ve srovnání s palonosetronem v dávce 3 µg/kg byla 54,1 %, respektive 37,1 %.

Účinnost Aloxi v prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním byla prokázána v druhé non-inferioritní pivotní studii srovnávající jednotlivou intravenózní infuzi palonosetronu s i.v. režimem ondansetronu. Celkem 493 pediatrických pacientů ve věku 64 dnů až 16,9 let, kteří dostávali středně (69,2 %) nebo vysoce (30,8 %) emetogenní chemoterapii, bylo léčeno palonosetronem 10 µg/kg (maximálně 0,75 mg), palonosetronem 20 µg/kg (maximálně 1,5 mg) nebo ondansetronem (3 x 0,15 mg/kg, maximální celková dávka 32 mg) 30 minut před začátkem emetogenní chemoterapie během Cyklu 1. V rámci všech léčebných skupin většina pacientů (78,5 %) nepodstupovala chemoterapii poprvé. Podávaná emetogenní chemoterapie zahrnovala doxorubicin, cyklofosfamid (<1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycin, karboplatinu a daunorubicin. Adjuvantní kortikosteroidy, včetně dexametazonu, byly podávány spolu s chemoterapií u 55 % pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla úplná odpověď (ÚO) v akutní fázi prvního cyklu chemoterapie, definovaná jako stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné léčby v prvních 24 hodinách od zahájení chemoterapie. Účinnost přípravku byla založena na prokázání non-inferiority intravenózního palonosetronu ve srovnání s intravenózním ondansetronem. Kritéria non-inferiority by byla splněna, pokud by spodní hranice 97,5% intervalu spolehlivosti pro rozdíl v hodnotách úplné odpovědi po podání intravenózního palonosetronu minus intravenózního ondansetronu byla vyšší než -15 %. Ve skupině palonosetronu 10 µg/kg, 20 µg/kg a ondansetronu, byl podíl pacientů s ÚO_{0-24h} 54,2 %, 59,4 % a 58,6 %. Protože 97,5% interval spolehlivosti (hodnota upravená Mantel-Haenszelovým testem) pro rozdíl mezi hodnotami ÚO_{0-24h} palonosetronu 20 µg/kg a ondansetronu byl [-11,7 %, 12,4 %], dávka 20 µg/kg palonosetronu prokázala non-inferioritu k ondansetronu. I když tato studie prokázala, že pediatrickí pacienti potřebují vyšší dávku palonosetronu pro prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení než dospělí, jeho bezpečnostní profil odpovídá prokázanému profilu u dospělých (viz bod 4.8). Farmakokinetické informace jsou uvedeny v bodě 5.2.

Prevence pooperační nauzey a zvracení (PONV):

Byly provedeny dvě pediatrické klinické studie. Bezpečnost a účinnost intravenózního Palonosetronu při jednotlivých dávkách 1 µg/kg a 3 µg/kg byla srovnávána v první klinické studii u 150 pacientů v následujících věkových skupinách, >28 dnů až 23 měsíců (7 pacientů), 2 až 11 let (96 pacientů) a 12 až 16 let (47 pacientů), podstupujících elektivní operaci. V žádné z léčebných skupin nebyla vznesena žádná bezpečnostní znepokojení. Podíl pacientů bez emeze v období 0-72 hodin po operaci byl po podání palonosetronu v dávce 1 µg/kg nebo 3 µg/kg podobný (88 % vs. 84 %).

Druhá pediatrická klinická studie byla multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě zamaskovaná, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, non-inferioritní studie s paralelními skupinami s podáním jednotlivé dávky, srovnávající i.v. palonosetron (1 µg/kg, maximálně 0,075 mg) oproti i.v. ondansetronu. Do studie bylo zařazeno celkem 670 pediatrických chirurgických pacientů ve věku 30 dnů až 16,9 let. Primárního cílového parametru účinnosti, úplné odpovědi (ÚO: stav bez zvracení, bez dávení, a bez nutnosti podání záchranné antiemetické medikace) během prvních 24 hodin po operaci, bylo dosaženo u 78,2 % pacientů ve skupině s palonosetronem a u 82,7 % pacientů ve skupině s ondansetronem. Předem stanovená mez pro splnění non-inferiority byla -10 %, hodnota upravená Mantel-Haenszelovým statistickým non-inferioritním intervalem spolehlivosti pro rozdíl v primárním cíli, úplné odpovědi (ÚO), byla [-10,5, 1,7 %], a proto nebyla non-inferiorita prokázána. V žádné z léčebných skupin nebyly vzneseny žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se palonosetron dobře vstřebává s absolutní biodostupností dosahující 97 %. Po jednotlivém perorálním podání při použití pufrovaného roztoku byly střední maximální koncentrace palonosetronu (C_{\max}) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ($AUC_{0-\infty}$) přímo úměrné dávce v rozsahu dávky 3,0 až 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u zdravých subjektů.

U 36 zdravých osob mužského a ženského pohlaví, kterým byla podána jednotlivá perorální dávka palonosetronu ve formě tobolek 500 mikrogramů, byla maximální plazmatická koncentrace palonosetronu (C_{\max}) $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (průměr \pm směrodatná odchylka) a čas do dosažení maximální koncentrace (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ hodiny. U žen ($n=18$) byla průměrná AUC o 35 % vyšší a průměrná C_{\max} o 26 % vyšší než u mužů ($n=18$).

U 12 pacientů s rakovinou, kterým byla podána jednotlivá perorální dávka palonosetronu ve formě tobolek 500 mikrogramů 1 hodinu před chemoterapií, byla C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a T_{\max} $5,1 \pm 5,9$ hodin. AUC byla o 30 % vyšší u pacientů s rakovinou oproti zdravým subjektům.

Jídlo s vysokým obsahem tuku neovlivnilo C_{\max} a AUC při perorálním podání palonosetronu. Proto se mohou tobolky Aloxi užívat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Palonosetron v doporučené dávce je široce distribuován v organismu s distribučním objemem přibližně 6,9 až 7,9 l/kg. Přibližně 62 % palonosetronu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Palonosetron je odbouráván dvojí cestou, přibližně 40 % se odbourává ledvinami a dalších přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů, které mají méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty receptoru 5HT₃. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že CYP2D6 a v menším rozsahu izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 se podílejí na metabolismu palonosetronu. Ovšem klinické farmakokinetické parametry nejsou mezi silnými a slabými metabolizátory CYP2D6 substrátů významně odlišné. Palonosetron neinhibuje ani neindukuje izoenzymy cytochromu P450 v klinicky významných koncentracích.

Eliminace

Po podání jednotlivé perorální dávky 750 mikrogramů [¹⁴C]-palonosetronu šesti zdravým subjektům se vyloučilo močí 85 % až 93 % celkové radioaktivity a 5 % až 8 % se vyloučilo stolicí. Množství nezměněného palonosetronu vyloučeného močí představovalo přibližně 40 % podané dávky. U zdravých subjektů, kterým byl podán palonosetron ve formě tobolek 500 mikrogramů, byl konečný poločas eliminace palonosetronu ($t_{1/2}$) 37 ± 12 hodin (průměr \pm směrodatná odchylka) a u pacientů s rakovinou činil $t_{1/2}$ 48 ± 19 hodin. Po jednorázovém podání přibližně 0,75 mg palonosetronu intravenózní cestou byla celková clearance palonosetronu v organismu u zdravých subjektů 160 ± 35 ml/hod/kg (průměr \pm směrodatná odchylka) a renální clearance byla $66,5 \pm 18,2$ ml/hod/kg.

Farmakokinetika u speciálních populací

Starší osoby

Věk neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. U starších pacientů není zapotřebí žádná úprava dávky.

Pohlaví

Pohlaví neovlivňuje farmakokinetiku palonosetronu. Není zapotřebí žádné úpravy dávky podle pohlaví.

Pediatrická populace

Farmakokinetická data pro stanovení jednotlivé i.v.dávky Aloxi byla získána z podskupiny pediatrických pacientů ($n=280$) s nádorovým onemocněním, kteří dostávali dávku 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nebo

20 µg/kg. Při navýšení dávky z 10 µg/kg na 20 µg/kg bylo pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC, které bylo úměrné dávce. Po podání následující jednotlivé dávky intravenózní infuze Aloxi 20 µg/kg bylo hlášeno, že dosažené maximální koncentrace v plazmě (C_T) na konci 15minutové infuze byly velmi variabilní ve všech věkových skupinách a měly tendenci být nižší u pacientů <6 let než u starších pediatrických pacientů. Medián poločasu po podání 20 µg/kg byl 29,5 hodin ve všech věkových skupinách a pohyboval se v rozmezí od asi 20 do 30 hodin napříč věkovými skupinami.

Celková hodnota tělesné clearance (l/h/kg) u pacientů ve věku od 12 do 17 let byla podobná jako u zdravých dospělých. Nejsou zde žádné zjevné rozdíly v distribučním objemu, pokud je vyjádřen jako l/kg.

Tabulka 2. Farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní infuzi Aloxi 20 µg/kg po dobu 15 minut a u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byly podávány dávky 3 µg/kg a 10 µg/kg jako intravenózní bolus

	Pediatrickí pacienti s nádorovým onemocněním ^a				Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním ^b	
	<2 roky N=3	2 roky <6 let N=5	6 let <12 let N=7	12 let <17 let N=10	3,0 µg/kg N=6	10 µg/kg N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , hodiny	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Clearance ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distribuční objem ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a FK parametry vyjádřené jako geometrický průměr (CV – variační koeficient), s výjimkou T_{1/2}, který má hodnotu mediánu.

^b FK parametry vyjádřené jako aritmetický průměr (SD)

^c Clearance a distribuční objem u pediatrických pacientů byly vypočítány z obou skupin, 10 a 20 µg/kg a upraveny dle hmotnosti. U dospělých jsou v názvu sloupců označeny různé úrovně dávkování.

^d V_{ss} je hlášen u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním, zatímco V_z u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním.

Ledvinová porucha

Mírná až střední ledvinová porucha neovlivňuje farmakokinetické parametry palonosetronu. Závažná ledvinová porucha snižuje renální clearance, nicméně celková tělesná clearance u těchto pacientů je podobná jako u zdravých subjektů. U pacientů s renální insuficiencí není zapotřebí žádná úprava dávky. Pro pacienty, kteří podstupují hemodialýzu, nejsou k dispozici farmakokinetické údaje.

Jaterní porucha

Jaterní porucha nesnižuje významně celkovou tělesnou clearance palonosetronu ve srovnání se zdravými subjekty. I když konečný eliminační poločas odstraňování a střední systémová expozice palonosetronu jsou u pacientů se závažnou poruchou funkce jater zvýšeny, neopodstatňuje to snížení dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Neklinické studie ukazují, že palonosetron může blokovat iontové kanály zapojené do ventrikulární depolarizace a repolarizace a prodloužit trvání akčního potenciálu pouze ve velmi vysokých koncentracích.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. O placentárním přenosu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 4.6).

Palonosetron není mutagenní. Vysoké dávky palonosetronu (každá dávka způsobující nejméně patnáctinásobek terapeutické expozice u lidí) podávané denně po dva roky způsobily zvýšenou míru výskytu jaterních tumorů, endokrinních neoplazmat (ve štítné žláze, hypofýze, pankreatu, dřeni nadledvinek) a kožních tumorů u laboratorních potkanů, ale ne u myši. Základní mechanismy nejsou plně objasněny, ale kvůli vysokým použitým dávkám a proto, že Aloxi je určen k jednorázové aplikaci u lidí, se tyto nálezy nepovažují za relevantní pro klinické použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Glycerol-monooktanodekanoát (typ I)
Polyglyceryloleát
Glycerol
Čištěná voda
Butylhydroxyanizol

Obal tobolky:

Želatina
Sorbitol
Glycerol
Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z polyamidu/hliníku/PVC obsahující jednu nebo pět měkkých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited
Damastown

Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/306/003

EU/1/04/306/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 23. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart, Dublin 15
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Aloxi injekční roztok: Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

Aloxi měkké tobolky: Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Aloxi 250 mikrogramů, injekční roztok.
Palonosetronum (ve formě hydrochloridu)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).
Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje mannitol, dihydrát edetanu disodného, citronan sodný, monohydrát kyseliny citrónové, vodu na injekci, hydroxid sodný a kyselinu chlorovodíkovou.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 x 5 ml injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání
Pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Jakýkoliv nepoužitý roztok je nutno zlikvidovat.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/306/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Aloxi 250 mikrogramů, injekční roztok
Palonosetronum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aloxi 500 mikrogramů, měkké tobolky.
Palonosetronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá tobolka obsahuje 500 mikrogramů palonosetronu. (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje sorbitol. Pro více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 měkká tobolka.
5 měkkých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/306/002
EU/1/04/306/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Aloxi 500 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aloxi 500 mikrogramů, měkké tobolky
Palonosetronum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Aloxi 250 mikrogramů, injekční roztok Palonosetronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aloxi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Aloxi podán
3. Jak se Aloxi podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Aloxi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aloxi a k čemu se používá

Aloxi obsahuje léčivou látku palonosetron. Ten patří do skupiny léčiv nazývaných „antagonisté serotoninu (5HT₃)“.

Aloxi se používá u dospělých, dospívajících a u dětí starších jednoho měsíce k překonání pocitu nevolnosti (pocitu na zvracení) a k prevenci zvracení v souvislosti s léčbou nádorového onemocnění zvanou chemoterapie.

Toto léčivo účinkuje tak, že blokuje působení látky nazývané serotonin, která může způsobit nevolnost nebo zvracení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Aloxi podán

Nepoužívejte Aloxi:

- jestliže jste alergický(á) na palonosetron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného, nebude Vám Aloxi podán. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než Vám bude tento přípravek podán.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Aloxi podán, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- trpíte střevní blokádou nebo jste v minulosti trpěl(a) opakovaně zácpou.
- se v minulosti u Vás nebo ve Vaší rodině vyskytly problémy se srdcem, např. změny srdečního rytmu („prodloužení QT intervalu“).
- máte doposud neléčenou nerovnováhu některých minerálů v krvi, jako je draslík a hořčík.

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než Vám bude přípravek Aloxi podán.

Další léčivé přípravky a Aloxi

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Informujte je zejména, pokud užíváte následující léky:

Léky proti depresi a úzkosti

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte jakékoliv léky proti depresi nebo úzkosti zahrnující:

- léky zvané SSRI („selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu“), např. fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram;
- léky zvané SNRI („inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu“), např. venlafaxin, duloxetin (mohou vést k rozvoji serotoninového syndromu a musí se používat s opatrností).

Léky, které mohou ovlivnit srdeční rytmus

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte jakékoliv léky ovlivňující srdeční rytmus – z toho důvodu, že mohou při souběžném užívání s přípravkem Aloxi způsobit problémy se srdečním rytmem. Mezi tyto léky patří:

- léky používané při problémech se srdcem, např. amiodaron, nikardipin, chinidin;
- léky používané při infekcích, např. moxifloxacin, erythromycin;
- léky používané při závažných problémech s duševním zdravím, např. haloperidol, chlorpromazin, kvetiapin, thioridazin;
- lék používaný při nevolnosti (pocitu na zvracení) nebo zvracení zvaný domperidon.

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než Vám bude přípravek Aloxi podán – z toho důvodu, že tyto léky mohou při souběžném užívání s přípravkem Aloxi způsobit problémy se srdečním rytmem.

Těhotenství

Jste-li těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, lékař Vám Aloxi nepodá, pokud to nebude zcela nezbytné. Je to z toho důvodu, že není známo, zda může přípravek Aloxi ublížit Vašemu dítěti.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Kojení

Není známo, zda se Aloxi vylučuje do mateřského mléka.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Poté, co Vám bude tento přípravek podán, můžete pociťovat závrať nebo únavu. Pokud k tomu dojde, neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Aloxi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Aloxi podává

Přípravek Aloxi podává lékař či zdravotní sestra.

- Lék Vám bude podán asi 30 minut před zahájením chemoterapie.

Dospělí

- Doporučená dávka Aloxi je 250 mikrogramů.

- Přípravek se podává jako injekce do žíly.

Děti a mladé osoby (od 1 měsíce do 17 let)

- Lékař zvolí vhodnou dávku v závislosti na tělesné hmotnosti.
- Maximální dávka je 1500 mikrogramů.
- Aloxi bude podán kapačkou (pomalou infuzí do žíly).

Nedoporučuje se podávat přípravek Aloxi ve dnech následujících po chemoterapii, pokud nepodstupujete další cyklus chemoterapie.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při používání tohoto léku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- alergická reakce – známky mohou zahrnovat otok rtů, obličeje, jazyka nebo hrdla, dýchací potíže nebo kolabování, vyrážku se svědivými pupeny (kopřivku). Tyto účinky jsou velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z závažných nežádoucích účinků uvedených výše.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících nežádoucích účinků:

Dospělí

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- bolesti hlavy, pocit závratě
- zácpa, průjem.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- změna zabarvení žil a zvětšení žil
- pocit štěstí větší než obvykle nebo pocit úzkosti
- pocit ospalosti nebo problémy se spaním
- pokles nebo ztráta chuti k jídlu
- slabost, pocit únavy, horečnaté nebo chřipce podobné příznaky
- pocity necitlivosti, pálení, píchání nebo mravenčení pokožky
- svědivá kožní vyrážka
- zhoršení zraku nebo podráždění oka
- nevolnost a zvracení spojené s pohybem
- zvonění v uchu
- škytavka, plynatost (nadýmání), sucho v ústech nebo zhoršené trávení
- bolest břicha (žaludku)
- obtížné močení
- bolest kloubů

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z nežádoucích účinků uvedených výše.

Méně časté nežádoucí účinky, které se projeví při vyšetřeních: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- vysoký nebo nízký krevní tlak
- abnormální tep nebo nízký průtok krve do srdce
- abnormálně vysoké nebo nízké hladiny draslíku v krvi
- vysoké hladiny cukru v krvi nebo v moči
- nízké hladiny vápníku v krvi
- vysoké hladiny barviva bilirubinu v krvi
- vysoké hladiny určitých jaterních enzymů
- abnormality na elektrokardiogramu („prodloužení QT intervalu“)

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- pálení, bolest nebo zarudnutí v místě podání injekce.

Děti a mladé osoby

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- bolest hlavy

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- závratě
- trhavé pohyby těla
- abnormální srdeční tep
- kašel nebo dušnost
- krvácení z nosu
- svědivá kožní vyrážka nebo kopřivka
- horečka
- bolest v místě vpichu

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoliv z nežádoucích účinků uvedených výše.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Aloxi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a krabičce za ‚EXP‘. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Určeno k jednorázovému použití, jakýkoliv nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

6. Obsah balení a další informace

Co Aloxi obsahuje

- Léčivou látkou je palonosetronum (ve formě hydrochloridu). Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramů palonosetronu. Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu.
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát edetanu disodného, citronan sodný, monohydrát kyseliny citrónové a voda na injekci, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková.

Jak Aloxi vypadá a co obsahuje toto balení

Aloxi injekční roztok je čirý bezbarvý roztok a je dodáván v balení o jedné skleněné injekční lahvičce typu I se zátkou z chlorbutylového silikonového kaučuku a hliníkovým víčkem, která obsahuje 5 ml roztoku. Každá injekční lahvička obsahuje jednu dávku.

Dodává se v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku s 5 ml roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Aloxi 500 mikrogramů, měkké tobolky Palonosetronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aloxi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aloxi užívat
3. Jak se Aloxi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Aloxi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aloxi a k čemu se používá

Aloxi obsahuje léčivou látku palonosetron. Ten patří do skupiny léčiv nazývaných „antagonisté serotoninu (5HT₃)“.

Aloxi se používá u dospělých k překonání pocitu nevolnosti (pocitu na zvracení) a k prevenci zvracení v souvislosti s léčbou nádorového onemocnění zvanou chemoterapie.

Toto léčivo účinkuje tak, že blokuje působení látky nazývané serotonin, která může způsobit nevolnost nebo zvracení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aloxi užívat

Neužívejte Aloxi:

- jestliže jste alergický(á) na palonosetron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se na Vás vztahuje cokoliv z výše uvedeného, Aloxi neužívejte. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než tento přípravek užijete.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Aloxi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- trpíte střevní blokádou nebo jste v minulosti trpěl(a) opakovaně zácpou.
- se v minulosti u Vás nebo ve Vaší rodině vyskytly problémy se srdcem, např. změny srdečního rytmu („prodloužení QT intervalu“).
- máte doposud neléčenou nerovnováhu některých minerálů v krvi, jako je draslík a hořčík.

Děti

Nepodávejte tento přípravek dětem.

Další léčivé přípravky a Aloxi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Informujte je zejména, pokud užíváte následující léky:

Léky proti depresi a úzkosti

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakékoliv léky proti depresi nebo úzkosti zahrnující:

- léky zvané SSRI („selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu“), např. fluoxetin, paroxetin, sertralín, fluvoxamin, citalopram, escitalopram;
- léky zvané SNRI („inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu“), např. venlafaxin, duloxetin (mohou vést k rozvoji serotoninového syndromu a musí se používat s opatrností).

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý/á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než přípravek Aloxi užijete.

Léky, které mohou ovlivnit srdeční rytmus

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakékoliv léky ovlivňující srdeční rytmus – z toho důvodu, že mohou při souběžném užívání s přípravkem Aloxi způsobit problémy se srdečním rytmem. Mezi tyto léky patří:

- léky používané při problémech se srdcem, např. amiodaron, nikardipin, chinidin;
- léky používané při infekcích, např. moxifloxacin, erythromycin;
- léky používané při závažných problémech s duševním zdravím, např. haloperidol, chlorpromazin, kветiapiн, thioridazin;
- lék používaný při nevolnosti (pocitu na zvracení) nebo zvracení zvaný domperidon.

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý/á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než přípravek Aloxi užijete – z toho důvodu, že tyto léky mohou při souběžném užívání s přípravkem Aloxi způsobit problémy se srdečním rytmem.

Těhotenství

Jste-li těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, lékař Aloxi nepoužije, pokud to nebude zcela nezbytné. Je to z toho důvodu, že není známo, zda může přípravek Aloxi ublížit Vašemu dítěti.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Kojení

Není známo, zda se Aloxi vylučuje do mateřského mléka.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Poté, co tento přípravek užijete, můžete pociťovat závrať nebo únavu. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Aloxi obsahuje sorbitol a může obsahovat stopy sóji

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg sorbitolu (druhu cukru) v jedné tobolce. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, informujte svého lékaře, než užijete tento lék.

Aloxi může obsahovat stopy lecitinu ze sóji. Jestliže jste alergický/á na burské oříšky nebo sóju, neužívejte tento lék. Ihned vyhledejte svého lékaře, pokud zaznamenáte nějaké známky alergické reakce. Tyto známky mohou zahrnovat otok rtů, tváře, jazyka nebo krku, dýchací potíže nebo kolabování, můžete zaznamenat i svědící, hrudkovitou vyrážku (kopřivku).

3. Jak se Aloxi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku je jedna tobolka (500 mikrogramů).
- Obvykle budete tobolky užívat asi 60 minut před zahájením chemoterapie.
- Přípravek je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Nedoporučuje se užívat přípravek Aloxi ve dnech následujících po chemoterapii, pokud nepodstupujete další cyklus chemoterapie.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aloxi, než jste měl(a)

Jestliže si myslíte, že jste možná užil(a) více přípravku, než jste měl(a), informujte neprodleně svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aloxi

Je nepravděpodobné, že byste zapomněl(a) přípravek Aloxi užít. Nicméně pokud si myslíte, že jste zapomněl(a) svou dávku užít, sdělte to neprodleně svému lékaři.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Aloxi

Nepřestávejte tento přípravek užívat bez rady se svým lékařem. Jestliže se rozhodnete přípravek Aloxi (nebo jiné podobné léky) neužívat, je pravděpodobné, že u vás chemoterapie vyvolá nevolnost (nauzeu) a/nebo zvracení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při používání tohoto léku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- alergická reakce – známky mohou zahrnovat otok rtů, obličeje, jazyka nebo hrdla, dýchací potíže nebo kolabování, vyrážku se svědivými pupeny (kopřivku). Tyto účinky jsou velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z závažných nežádoucích účinků uvedených výše.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- bolest hlavy.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- potíže se spaním
- dýchavičnost
- otoky očí
- abnormální elektrické impulsy v srdci
- zácpa
- nevolnost (nauzea)
- vysoká hladina pigmentu bilirubinu (indikátor problémů s játry) v krvi

- bolest svalů

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoliv z nežádoucích účinků uvedených výše.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Aloxi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6. Obsah balení a další informace

Co Aloxi obsahuje

- Léčivou látkou je palonosetronum. Každá tobolek obsahuje 500 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími složkami jsou glycerol monoooktanodekanoát (typ I), polyglyceryloleát, glycerol, čištěná voda, butylhydroxyanizol, želatina, sorbitol, oxid titaničitý.

Jak Aloxi vypadá a co obsahuje toto balení

Aloxi 500 mikrogramů měkké tobolek jsou neoznačené, světle béžové, neprůhledné, kulaté až oválné a naplněné čirým nažloutlým roztokem. Dodávají se v blistrech z polyamidu/hliníku/PVC obsahujících jednu nebo pět tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.,
Damastown,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Irsko.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.