

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Aloxi 250 mikrogramov injekčný roztok.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).  
Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.  
Číry, bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Aloxi je indikovaný u dospelých na:

- prevenciu akútnej nauzey a vracania, ktoré sú spojené s vysoko emetogénnou chemoterapiou rakoviny,
- prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou rakoviny.

Aloxi je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a starších na:

- prevenciu akútnej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou rakoviny a prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou rakoviny.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Aloxi sa má používať len pred podaním chemoterapie. Tento liek má podávať len zdravotnícky pracovník pod príslušným odborným dohľadom.

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Jednorazová dávka 250 mikrogramov sa podáva intravenózne ako bolus približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie. Dávka sa musí podať v priebehu 30 sekúnd.

Účinok Aloxi v prevencii nauzey a vracania indukovaných vysoko emetogénnou chemoterapiou môže byť zvýšený podaním kortikosteroidov pred začiatkom chemoterapie.

##### *Starší pacienti*

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná.

##### *Pediatrická populácia*

*Deti a dospievajúci (vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov):*

20 mikrogramov/kg (maximálna celková dávka nemá prekročiť 1500 mikrogramov) palonosetrónu podávaných v jednorazovej 15 – minútovej intravenózne infúzii začínajúcej približne 30 minút pred začiatkom chemoterapie.

Bezpečnosť a účinnosť Aloxi u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. K dispozícii sú obmedzené údaje o užívaní Aloxi v prevencii nauzey a vracania u detí do 2 rokov veku.

#### *Porucha funkcie pečene*

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie je nutná.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná. Nie sú známe údaje od pacientov s konečným štádiom zlyhania obličiek, ktorí sa podrobujú hemodialýze.

#### Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom, pacienti so zápchou alebo príznakmi subakútnej črevnej obštrukcie musia byť po jeho podaní sledovaní. V spojitosti s používaním 750 mikrogramov palonosetrónu boli zaznamenané dva prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Pri všetkých testovaných dávkach neindukoval palonosetrón klinicky významné predĺženie QTc intervalu. U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnila špecifická QT/QTc štúdia na zistenie definitívnych údajov, ktoré preukazujú účinok palonosetrónu na QT/QTc (pozri časť 5.1).

Avšak, ako aj v prípade iných 5-HT<sub>3</sub> antagonistov, sa musí pri používaní palonosetrónu u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, postupovať opatrne. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, elektrolytovými abnormalitami, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami, poruchami prevodového systému srdca a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia by mali byť upravené pred podaním 5-HT<sub>3</sub> antagonistu.

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri použití 5-HT<sub>3</sub> antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými serotonínergickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými serotonínovému syndrómu je odporúčané vhodné pozorovanie.

Aloxi sa nemá používať na prevenciu alebo liečbu nauzey a vracania v nasledujúcich dňoch po chemoterapii, ak nesúvisí s podávaním inej chemoterapie.

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Palonosetrón je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP2D6, v menšej miere aj izoenzýmami CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky účinných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje cytochróm P450.

### Chemoterapeutiká

V predklinických štúdiách neinhiboval palonosetrón protinádorovu aktivitu piatich testovaných chemoterapeutík (cisplatina, cyklofosamid, cytarabín, doxorubicín a mitomycín C).

### Metoklopramid

V klinickej štúdií sa nepreukázala žiadna významná farmakokinetická interakcia medzi jednou intravenóznou dávkou palonosetrónu a ustálenou koncentráciou perorálne podávaného metoklopramidu, ktorý je inhibítorom CYP2D6.

### Induktory a inhibítory CYP2D6

Vo farmakokinetickej analýze populácie sa nepreukázal významný účinok na klírens palonosetrónu, ak bol podaný spolu s induktormi CYP2D6 (dexametazón a rifampicín) a inhibítormi CYP2D6 (amiodarón, celecoxib, chlórpromazín, cimetidín, doxorubicín, fluoxetín, haloperidol, paroxetín, chinidín, ranitidín, ritonavir, sertralín či terbinafín).

### Kortikosteroidy

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s kortikosteroidmi.

Serotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri súčasnom užívaní 5-HT<sub>3</sub> antagonistov a iných serotonínergických liekov (vrátane SSRI a SNRI).

### Iné lieky

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s analgetikami, antiemetikami/ liekmi proti nauzee, antispazmotikami a anticholinergikami.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku palonosetrónu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o prestupe placentou (pozri časť 5.3).

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním palonosetrónu u ľudí počas gravidity. Z tohto dôvodu gravidné ženy nesmú palonosetrón používať, pokiaľ to ich lekár nepovažuje za nevyhnutné.

### Laktácia

Keďže nie sú známe údaje o vylučovaní palonosetrónu do materského mlieka, musí sa dojčenie počas liečby prerušiť.

### Fertilita

Žiadne údaje týkajúce sa účinku palonosetrónu na fertilitu nie sú k dispozícii.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže palonosetrón môže vyvolať závrat, ospalosť alebo únavu, pacient musí byť na tieto účinky upozornený, ak vedie vozidlo alebo obsluhuje stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách u dospelých s dávkou 250 mikrogramov (celkom 633 pacientov) boli najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami, ktoré možno prinajmenšom spájať s Aloxi, bolesti hlavy (9 %) a zápcha (5 %).

V klinických štúdiách boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie (NR), ktoré možno považovať za prípadne alebo pravdepodobne spojené s používaním Aloxi. Tieto boli klasifikované ako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) alebo menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) nežiaduce reakcie boli hlásené na základe postmarketingových skúseností.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie zaznamenané nižšie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté NR (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Menej časté NR (≥1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Veľmi zriedkavé NR<sup>o</sup> (&lt;1/10 000)</b>
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyperkaliémia, metabolické poruchy, hypokalcémia, hypokaliémia, anorexia, hyperglykémia, zníženie chuti do jedla	Hypersenzitivita, anafylaxia, anafylaktické/ana fylaktoidné reakcie a šok
Psychické poruchy		Úzkosť, euforická nálada	
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy Závrat	Ospalosť, nespavosť, parestézia, nadmerná spavosť, periférna senzorická neuropatia	
Ochorenia oka		Podráždenie očí, amblyopia	
Poruchy ucha a vnútorného ucha		Kinetóza, tinnitus	
Poruchy srdca		Tachykardia, bradykardia, extrasystoly, myokardiálna ischémia, sínusová tachykardia sínusová arytmia, supraventrikulárne extrasystoly	
Cievne poruchy		Hypotenzia, hypertenzia, zmena farby a rozšírenie žíl	
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína		Čkanie	
Gastrointestinálne poruchy	Zápcha Hnačka	Dyspepsia, bolesti brucha a nadbruška, sucho v ústach, plynatosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubinémia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída, svrbiaca vyrážka	
Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí		Bolesti kĺbov	
Poruchy obličiek a močových ciest		Retencia moču, glykozúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia, pyrexia, únava, pocit tepla, chrípke podobné ochorenie	Reakcie v mieste podania*
Vyšetrenia		Zvýšené transaminázy, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	

<sup>o</sup> Z postmarketingových skúseností.

\* Zahŕňajú nasledovné: pálenie, stvrdnutie, nepríjemné pocity a bolesť.

### Pediatrická populácia

V pediatrických klinických štúdiách na prevenciu nauzey a vracania vyvolaných stredne alebo vysoko emetogénnou chemoterapiou, 402 pacientov dostávalo jednorazovú dávku palonosetrónu (3, 10 alebo 20 mikrogramov/kg). Boli hlásené nasledujúce časté alebo menej časté nežiaduce reakcie palonosetrónu, žiadna z nich nebola hlásená s frekvenciou >1%.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté NR (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Menej časté NR (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závrat, dyskinéza
Poruchy srdca		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, poruchy vedenia, sínusová tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, dyspnoe, epistaxa
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída, svrbenie, poruchy kože, urtikária
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, bolesť v mieste infúzie, reakcia v mieste infúzie, bolesť

Nežiaduce účinky boli vyhodnotené u pediatrických pacientov užívajúcich palonosetrón až do 4 cyklov chemoterapie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách u dospelých boli použité dávky do 6 mg. Skupina používajúca najvyššiu dávku vykázala podobný rozsah nežiaducich účinkov v porovnaní so skupinami používajúcimi iné dávky a neboli pozorované žiadne reakcie závislé na dávke. Nepravdepodobný prípad predávkovania je nutné riešiť podpornou starostlivosťou. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili, ale kvôli vysokému distribučnému objemu Aloxi nie je pravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania Aloxi.

#### *Pediatrická populácia*

V pediatrických klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonistá serotonínu (5HT<sub>3</sub>).  
ATC kód: A04AA05.

Palonosetrón je selektívny vysokoafinitný antagonistá 5HT<sub>3</sub> receptoru. V dvoch randomizovaných, dvojito-slepých štúdiách, s celkovým počtom 1132 pacientov, ktorí dostali mierne emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu ≤50 mg/m<sup>2</sup>, karboplatinu, cyklofosfamid ≤1 500 mg/m<sup>2</sup> a doxorubicín >25 mg/m<sup>2</sup>, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnané s použitím 32 mg ondasetronu (eliminácia polčas 4 hodiny) alebo 100 mg dolasetronu (eliminácia polčas 7,3 hodín) podanými intravenózne v deň 1, bez podania dexametazónu.

V randomizovanej dvojito-slepej štúdií s celkovým počtom 667 pacientov, ktorí dostali vysoko emetogénnu chemoterapiu zahŕňajúcu cisplatinu ≥60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid >1 500 mg/m<sup>2</sup> a dakarbazín, bolo podanie 250 mikrogramov a 750 mikrogramov palonosetrónu porovnané s použitím 32 mg

ondasteromu podaného intravenózne v deň 1. Dexametazón bol profylakticky podaný 67 % pacientom pred začatím chemoterapie.

Pivotné štúdie neboli navrhnuté tak, aby hodnotili účinnosť palonosetrónu v prípadoch oneskoreného nástupu nauzey a vracania. Antiemetická aktivita bola pozorovaná počas 0 – 24 hod, 24 – 120 hod a 0 – 120 hod. Výsledky štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou a štúdií s vysoko emetogénnou chemoterapiou sú zhrnuté v nasledujúcich tabuľkách.

Palonosetrón nevykazoval neinferioritu oproti porovnávaným liekom v akútnej fáze vracania u stredne i vysoko emetogénneho súboru.

Aj keď v kontrolovaných klinických štúdiách nebola preukázaná porovnateľná účinnosť palonosetrónu vo viacerých cykloch chemoterapie, 875 pacientov zaradených vo fáze 3 troch štúdií pokračovalo v otvorenej bezpečnostnej štúdií a bolo liečených 750 mikrogramami palonosetrónu až do ďalších deviatich cyklov chemoterapie. Celková bezpečnosť bola zachovávaná počas všetkých cyklov.

**Tabuľka 1: Percentuálne zastúpenie pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetronom.**

	Aloxi 250 mikrogramov (n= 189)	Ondansetron 32 miligramov (n= 185)	Rozdiel	
	%	%	%	
<b>Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 hodín	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 hodín	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 hodín	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Úplna kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	76,2	65,4	10,8	neuvádza sa
24 – 120 hodín	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 hodín	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	60,3	56,8	3,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	51,9	39,5	12,4	neuvádza sa
0 – 120 hodín	45,0	36,2	8,8	neuvádza sa

<sup>a</sup> skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť (Intent-to-treat cohort)

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než –15 % demonštruje neinferioritu medzi Aloxi a porovnávanou terapiou.

<sup>c</sup> Chi-kvadrát test. Hranica významnosti pri  $\alpha=0,05$ .



**Tabuľka 2: Percentuálne zastúpenie pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdií s mierne emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s dolasetronom.**

	Aloxi 250 mikrogramov (n= 185)	Dolasetron 100 miligramov (n= 191)	Rozdiel %	
<b>Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 hodín	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 hodín	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 hodín	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Úplna kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	57,1	47,6	9,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 hodín	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	48,7	41,4	7,3	neuvádza sa
24 – 120 hodín	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 hodín	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom ukázať, že Aloxi nemá menší účinok než porovnávaná terapia. Spodná hranica vyššia než -15 % demonštruje, že liečba Aloxi nie je horšia ako porovnávaná terapia.

<sup>c</sup> Chi-kvadrát test. Hranica významnosti pri  $\alpha=0,05$ .

**Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu s vysoko emetogénnou chemoterapiou v porovnaní s ondansetronom.**

	Aloxi 250 mikrogramov (n= 223)	Ondansetron 32 miligramov (n= 221)	Rozdiel %	
<b>Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b>				<b>97,5 % CI<sup>b</sup></b>
0 – 24 hodín	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 hodín	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 hodín	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Úplna kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	56,5	51,6	4,9	neuvádza sa
24 – 120 hodín	40,8	35,3	5,5	neuvádza sa
0 – 120 hodín	37,7	29,0	8,7	neuvádza sa
<b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	53,8	49,3	4,5	neuvádza sa
24 – 120 hodín	35,4	32,1	3,3	neuvádza sa
0 – 120 hodín	33,6	32,1	1,5	neuvádza sa

<sup>a</sup> skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom ukázať, že Aloxi nemá menší účinok než porovnávaná terapia. Spodná hranica vyššia než -15 % demonštruje, že liečba Aloxi nie je horšia ako porovnávaná terapia.

<sup>c</sup> Chí-kvadrát test. Hranica významnosti pri  $\alpha=0,05$ .

Účinok palonosetrónu na krvný tlak, srdcový rytmus a parametre EKG, vrátane QTc, boli porovnateľné s ondansetronom a dolansetronom v CINV klinických štúdiách. V predklinických štúdiách vykazoval palonosetrón schopnosť blokovať iónové kanály, ktoré sa zúčastňujú ventrikulárnej depolarizácie a repolarizácie a schopnosť predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Účinok palonosetrónu na QTc interval bol hodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, paralelnej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanej štúdiu u dospelých mužov a žien. Cieľom bolo zhodnotiť EKG účinky intravenózne podaného palonosetrónu v jednorazových dávkach 0,25, 0,75 alebo 2,25 mg 221 zdravým jedincom. Štúdia nepreukázala žiadny účinok na trvanie QT/QTc intervalu, rovnako ako na žiadny iný EKG interval v dávkach až do 2,25 mg. Žiadne klinicky významné zmeny na srdcový rytmus, atrioventrikulárne (AV) vedenie a repolarizáciu srdca sa nepreukázali.

### Pediatrická populácia

#### Prevenia nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting - CINV):

Bezpečnosť a účinnosť Palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  sa skúmali v prvej klinickej štúdiu u 72 pacientov v nasledujúcich vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (12 pacientov), 2 až 11 rokov (31 pacientov) a 12 až 17 rokov (29 pacientov), ktorí dostávali vysoko alebo stredne emetogénnu chemoterapiu. Pri žiadnej dávkovej hladine sa nezväčšili obavy o bezpečnosť. Primárnou premennou účinnosti bol podiel pacientov s úplnou odpoveďou (complete response - CR, definovaná ako žiadna emetogénna epizóda a žiadny záchranný liek) počas prvých 24 hodín po začatí podávania chemoterapie. Účinnosť po podaní 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  palonosetrónu bola 54,1 % v porovnaní s 37,1 % pri 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  palonosetrónu.

Účinnosť Aloxi v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením bola preukázaná v druhej neinferiornej pivotnej klinickej štúdií porovnávajúcej jednorazovú intravenóznú infúziu palonosetrónu verzus i.v. ondansetrónový režim. Celkovo 493 pediatrických pacientov, vo veku 64 dní až 16,9 rokov, dostávajúcich stredne (69,2 %) až vysoko emetogénnu chemoterapiu (30,8 %), bolo liečených palonosetrónom 10 µg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetrónom 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) alebo ondansetrónom (3 x 0,15 mg/kg, maximálna celková dávka 32 mg) 30 minút pred začiatkom emetogénnej chemoterapie počas cyklu 1. V rámci všetkých liečebných skupín (78,5 %) väčšina pacientov nepodstupovala chemoterapiu prvý krát. Podávaná emetogénna chemoterapia zahŕňala doxorubicín, cyklofosfamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycín, karboplatinu a daunorubicín. Adjuvantné kortikosteroidy, vrátane dexametazónu, boli podávané spolu s chemoterapiou u 55 % pacientov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola úplná odpoveď (CR) v akútnej fáze prvého cyklu chemoterapie, definovaná ako žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadny záchranný liek počas prvých 24 hodín po začatí chemoterapie. Účinnosť bola založená na preukázaní neinferiority intravenózneho palonosetrónu v porovnaní s intravenóznym ondansetrónom. Kritériá neinferiority boli splnené, ak dolná hranica intervalu spoľahlivosti 97,5 %, pre rozdiel v mierach úplnej odpovede intravenózneho palonosetrónu mínus intravenózneho ondansetrónu, bola väčšia ako -15 %. V skupine s palonosetrónom 10 µg/kg, 20 µg/kg a v skupine s ondansetrónom bol podiel pacientov s CR<sub>0-24h</sub> 54,2 %, 59,4 % a 58,6%. Keďže interval spoľahlivosti 97,5 % (vrstvou upravený Mantel-Haenszel test) rozdielu v CR<sub>0-24h</sub> medzi palonosetrónom 20 µg/kg a ondansetrónom bol [-11,7 %, 12,4 %], dávka palonosetrónu 20 µg/kg preukázala neinferioritu voči ondansetrónu.

Hoci táto štúdia preukázala, že v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou, pediatrickí pacienti vyžadujú vyššiu dávku palonosetrónu ako dospelí, bezpečnostný profil je konzistentný so stanoveným profilom u dospelých (pozri časť 4.8). Farmakokinetické informácie sú uvedené v časti 5.2.

#### Prevencia pooperačnej nauzey a vracania (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Boli vykonané dve pediatrické klinické štúdie. Bezpečnosť a účinnosť Palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 1 µg/kg a 3 µg/kg sa porovnávali v prvej klinickej štúdií u 150 pacientov v nasledujúcich vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (7 pacientov), 2 až 11 rokov (96 pacientov) a 12 až 16 rokov (47 pacientov), ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok. Ani v jednej liečebnej skupine sa nezvýšili obavy o bezpečnosť. Podiel pacientov bez emézy počas 0-72 hodín po operácii bol podobný po podaní 1 µg/kg palonosetrónu alebo 3 µg/kg (88 % oproti 84 %).

Druhá pediatrická klinická štúdia bola multicentrická, dvojito zaslepená, dvojito mätúca, randomizovaná, s paralelnými skupinami, aktívne kontrolovaná, jednodávková neinferiorna štúdia, porovnávajúca i.v. palonosetrón (1 µg/kg, maximum 0,075 µg/kg) versus i.v. ondansetrón. Zúčastnilo sa celkovo 670 pediatrických chirurgických pacientov, vo veku od 30 dní do 16,9 rokov. Primárny ukazovateľ účinnosti, úplná odpoveď (CR – complete response: žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadny antiemetický záchranný liek), bol počas prvých 24 hodín po operácii dosiahnutý u 78,2 % pacientov v skupine s palonosetrónom a u 82,7 % v skupine s ondansetrónom. Vzhľadom na vopred stanovenú hranicu neinferiority – 10 %, vrstvou upravený Mantel-Haenszel interval spoľahlivosti štatistickej neinferiority pre rozdiel v primárnom ukazovateľí, celkovej odpovedi (CR), bol [-10,5, 1,7 %], preto neinferiorita nebola potvrdená. Žiadne nové bezpečnostné otázky neboli vznesené v žiadnej z liečebných skupín.

Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po intravenóznom podaní je začiatočný pokles plazmatickej koncentrácie nasledovaný pomalou elimináciou z tela s priemerným terminálnym eliminačným polčasom približne 40 hodín. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C<sub>max</sub>) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácia-čas (AUC<sub>0-∞</sub>)

sú spravidla úmerné dávke v rozsahu 0,3-90 µg/kg u zdravých ľudí a u pacientov s rakovinou.

Po intravenóznom podaní 0,25 mg palonosetrónu jedenkrát každý druhý deň počas 3 dávok u 11 pacientov s testikulárnym karcinómom bolo priemerné ( $\pm$  SD) zvýšenie plazmatickej koncentrácie od 1. dňa do 5. dňa  $42 \pm 34$  %. Po intravenóznom podaní 0,25 mg palonosetrónu jedenkrát denne počas 3 dní u 12 zdravých jedincov bolo priemerné ( $\pm$  SD) zvýšenie plazmatickej koncentrácie palonosetrónu od 1. dňa do 3. dňa  $110 \pm 45$  %.

Farmakokinetické simulácie naznačujú, že celková expozícia ( $AUC_{-\infty}$ ) 0,25 mg intravenózne podaného palonosetrónu jedenkrát denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní bola rovnaká ako po podaní jednorazovej intravenóznej dávky 0,75 mg, hoci  $C_{max}$  jednorazovej dávky 0,75 mg bolo vyššie.

### Distribúcia

Palonosetrón je pri odporúčanej dávke široko distribuovaný do tela s distribučným objemom približne 6,9 až 7,9 l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Palonosetrón je eliminovaný dvomi spôsobmi, asi 40 % sa eliminuje obličkami a približne 50 % sa metabolizuje za vzniku 2 primárnych metabolitov, ktoré majú menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT<sub>3</sub>. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzýmy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6. Palonoseteron v klinicky významných koncentráciach neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy cytochrómu P450.

### Eliminácia

Po podaní jednej intravenóznej dávky 10 mikrogramov/kg [<sup>14</sup>C]-palonosetrónu sa približne 80 % dávky vylúčilo do moču počas 144 hodín, pričom približne 40 % predstavovalo nezmenenú aktívnu látku palonosetrón. Po jednom intravenóznom bolusovom podaní zdravým jedincom bol celkový telesný klírens palonosetrónu  $173 + 73$  ml/min a renálny klírens  $53 + 29$  ml/min. Nízky celkový telesný klírens a veľký distribučný objem viedli k terminálnemu eliminačnému polčasu v plazme asi 40 hodín. U desiatich percent pacientov je priemerný terminálny eliminačný polčas viac ako 100 hodín.

### Farmakokinetika v špecifických populáciách

#### *Starší pacienti*

Vek nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky nie je u starších pacientov nutná.

#### *Pohlavie*

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky s ohľadom na pohlavie nie je nutná.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické údaje jednorazovej i.v. dávky Aloxi boli získané z podskupiny pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (n=280), ktorí dostávali 10 µg/kg alebo 20 µg/kg. Keď bola dávka zvýšená z 10 µg/kg na 20 µg/kg bolo pozorované dávke – proporcionálne zvýšenie priemernej hodnoty AUC. Po jednorazovej intravenóznej infúzii Aloxi 20 µg/kg boli maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_T$ ) hlásené na konci 15 – minútovej infúzie veľmi variabilné vo všetkých vekových skupinách a mali tendenciu byť nižšie u pacientov vo veku < 6 rokov ako u starších pediatrických pacientov. Medián polčasu bol 29,5 hodín vo všetkých vekových skupinách a v rozmedzí od 20 do 30 hodín vo vekových skupinách po podaní 20 µg/kg.

Celkový telesný klírens (l/h/kg) u pacientov vo veku od 12 do 17 rokov bol podobný ako u zdravých dospelých. Neexistujú žiadne zjavné rozdiely v objeme distribúcie vyjadrenom ako l/kg.

**Tabuľka 4. Farmakokinetické parametre u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením po intravenóznei infúzii Aloxi 20 µg/kg počas 15 minút a u dospelých pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich dávku 3 a 10 µg/kg palonosetrónu ako intravenózne bolus.**

	Pediatrickí pacienti s nádorovým ochorením <sup>a</sup>				Dospelí pacienti s nádorovým ochorením <sup>b</sup>	
	<2 roky	2 až <6 rokov	6 až <12 rokov	12 až <17 rokov	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , 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
Klírens <sup>c</sup> , 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)
Distribučný objem <sup>c, d</sup> , 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)

<sup>a</sup> PK parametre vyjadrené ako geometrický priemer (CV), s výnimkou T<sub>1/2</sub>, ktorý je mediánovou hodnotou.

<sup>b</sup> PK parametre sú vyjadrené ako aritmetický priemer (SD)

<sup>c</sup> Klírens a distribučný objem u pediatrických pacientov boli vypočítané s ohľadom na hmotnosť z oboch 10 µg/kg a 20 µg/kg dávkových skupín spolu. U dospelých sú rôzne úrovne dávky uvedené v názve stĺpca.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> je hlásená u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením, zatiaľ čo V<sub>z</sub> je hlásená u dospelých pacientov s nádorovým ochorením.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Mierna až stredná porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Závažné poškodenie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov.

#### *Porucha funkcie pečene*

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Zatiaľ čo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Neklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej de- a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6).

Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 30 násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a Aloxi je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Dinátriumedetát  
Trinátriumpcitrát  
Monohydrát kyseliny citrónovej  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

Po otvorení injekčnej liekovky ihneď spotrebujte a nepoužitý roztok zlikvidujte.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sklenená injekčná liekovka typu I s chlorobutylovou silikónovanou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Dostupné v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku s objemom 5 ml roztoku.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Na jedno použitie, nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/04/306/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marec 2005  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Aloxi 500 mikrogramov mäkké kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 500 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).

Pomocná látka (Pomocné látky):

Každá kapsula obsahuje 7 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Hladké, bledo béžové, nepriehľadné, okrúhle až podlhovasté, mäkké želatínové kapsuly, naplnené čírym žltkastým roztokom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Aloxi je indikovaný u dospelých na prevenciu nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou rakoviny.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Aloxi sa má používať len pred podaním chemoterapie.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

500 mikrogramov podaných perorálne približne jednu hodinu pred začiatkom chemoterapie.

##### Starší pacienti

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná.

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aloxi u detí neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

##### Porucha funkcie pečene

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie je nutná.



### Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná. Nie sú známe údaje od pacientov s konečným štádiom zlyhania obličiek, ktorí sa podrobujú hemodialýze.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.  
Aloxi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom, pacienti so zápchou alebo príznakmi subakútnej črevnej obštrukcie musia byť po jeho podaní sledovaní. V spojitosti s používaním 750 mikrogramov palonosetrónu boli zaznamenané dva prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Pri všetkých testovaných dávkach neindukoval palonosetrón klinicky významné predĺženie korigovaného QT (QTc) intervalu. U zdravých dobrovoľníkov sa uskutočnila špecifická QT/QTc štúdia na zistenie definitívnych údajov, ktoré preukazujú účinok palonosetrónu na QT/QTc (pozri časť 5.1).

Avšak, ako aj v prípade iných 5-HT<sub>3</sub> antagonistov, sa musí pri používaní palonosetrónu u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, postupovať opatrne. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, elektrolytovými abnormalitami, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami, poruchami prevodového systému srdca a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia by mali byť upravené pred podaním 5-HT<sub>3</sub> antagonistu.

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri použití 5-HT<sub>3</sub> antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými serotonínergickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými serotonínovému syndrómu je odporúčané vhodné pozorovanie. Aloxi sa nemá používať na prevenciu alebo liečbu nauzey a vracania v nasledujúcich dňoch po chemoterapii, ak nesúvisí s podávaním inej chemoterapie.

Aloxi obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú užívať tento liek. Aloxi kapsuly môžu tiež obsahovať stopy lecitínu pochádzajúceho zo sóje. Preto sa majú u pacientov so známou precitlivosťou na arašidy alebo sóju starostlivo sledovať znaky alergickej reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Palonosetrón je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP2D6, v menšej miere aj izoenzýmami CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky účinných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje cytochróm P450.

### Chemoterapeutiká

V predklinických štúdiách neinhiboval palonosetrón protinádorovú aktivitu piatich testovaných chemoterapeutík (cisplatina, cyklofosfamid, cytarabín, doxorubicín a mitomycín C).

### Metoklopramid

V klinickej štúdií sa nepreukázala žiadna významná farmakokinetická interakcia medzi jednou intravenóznou dávkou palonosetrónu a ustálenou koncentráciou perorálne podávaného metoklopramidu, ktorý je inhibítorom CYP2D6.

### Induktory a inhibítory CYP2D6

Vo farmakokinetickej analýze populácie sa nepreukázal významný účinok na klírens palonosetrónu, ak bol podaný spolu s induktormi CYP2D6 (dexametazón a rifampicín) a inhibítormi CYP2D6 (amiodarón, celecoxib, chlórpromazín, cimetidín, doxorubicín, fluoxetín, haloperidol, paroxetín, chinidín, ranitidín, ritonavir, sertralín či terbinafín).

### Kortikosteroidy

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s kortikosteroidmi.

Serotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri súčasnom užívaní 5-HT<sub>3</sub> antagonistov a iných serotonínergických liekov (vrátane SSRI a SNRI).

### Iné lieky

Palonosetrón bol bezpečne podávaný spoločne s analgetikami, antiemetikami/ liekmi proti nauzee, antispazmotikami a anticholinergikami.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku palonosetrónu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o prestupe placentou (pozri časť 5.3). Nie sú žiadne skúsenosti s používaním palonosetrónu u ľudí počas gravidity, preto gravidné ženy nesmú palonosetrón používať, pokiaľ to ich lekár nepovažuje za nevyhnutné.

### Laktácia

Keďže nie sú známe údaje o vylučovaní palonosetrónu do materského mlieka, musí sa dojčenie počas liečby prerušiť.

### Fertilita

Žiadne údaje týkajúce sa účinku palonosetrónu na fertilitu nie sú k dispozícii.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže palonosetrón môže vyvolať závrat, ospalosť alebo únavu, pacient musí byť na tieto účinky upozornený, ak vedie vozidlo alebo obsluhuje stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách s dávkou 500 mikrogramov (celkom 161 pacientov) bola najčastejšie pozorovaná nežiaduca reakcia, ktorú možno prinajmenšom spájať s Aloxi, bolesť hlavy (3,7 %).

V klinických štúdiách boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie (NR), ktoré možno považovať za prípadne alebo pravdepodobne spojené s používaním Aloxi. Tieto boli klasifikované ako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) alebo menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

Trieda orgánových systémov	Časté NR	Menej časté NR
Psychické poruchy		Insomnia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	
Poruchy oka		Opuch očí
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa, atrioventrikulárna blokáda druhého stupňa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápcha, nauzea
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina bilirubínu

Po uvedení na trh sa vo veľmi zriedkavých prípadoch ( $< 1/10\ 000$ ) vyskytovali hypersenzitívne reakcie v súvislosti s injekčným roztokom palonosetrónu na intravenózne použitie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách boli použité dávky do 6 mg. Skupina používajúca najvyššiu dávku vykázala podobný výskyt nežiaducich reakcií v porovnaní so skupinami používajúcimi iné dávky a neboli pozorované žiadne reakcie závislé na dávke. Nepravdepodobný prípad predávkovania je nutné riešiť podpornou starostlivosťou. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili, ale kvôli vysokému distribučnému objemu Aloxi nie je pravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania Aloxi.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, Antagonisty serotonínu (5HT<sub>3</sub>), ATC kód: A04AA05.

Palonosetrón je selektívny vysokoafinitný antagonist 5HT<sub>3</sub> receptoru.

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito-slepej klinickej štúdií s aktívnou kontrolou 635 pacientov dostávalo mierne emetogénnu protirakovinovú chemoterapiu. Jednorazová dávka 250 mikrogramov, 500 mikrogramov alebo 750 mikrogramov palonosetrónu podávaného perorálne vo forme kapsúl jednu hodinu pred podaním mierne emetogénnej chemoterapie sa porovnávala s jednorazovou dávkou 250 mikrogramov Aloxi podanej intravenózne 30 minút pred chemoterapiou. Pacienti boli náhodne vybraní na prídavnú liečbu dexametazónom alebo placebom k svojej predpísanej liečbe. Väčšina

pacientov v štúdiu boli ženy (73 %), belosi (69 %) a bez predchádzajúcej chemoterapie (59 %). Antiemetická účinnosť sa pozorovala počas 0-24 hodín, 24-120 hodín a 0-120 hodín. Účinnosť bola založená na dokázaní neinferiority perorálnych dávok palonosetrónu v porovnaní so schválenou intravenóznou liekovou formou. Kritériá neinferiority boli splnené, pokiaľ spodná hranica dvojstranného intervalu spoľahlivosti 98,3 % pre rozdiel v mierach úplnej odpovede perorálnej dávky palonosetrónu mínus schválená intravenózna lieková forma bola väčšia ako -15 %. Hranica neinferiority bola 15 %.

Perorálne kapsuly Aloxi 500 mikrogramov preukázali, tak ako je to uvedené v tabuľke 1, neinferioritu aktívnej porovnávacjej látky počas časových intervalov 0 až 24 hodín a 0 až 120 hodín; pre časový interval 24 až 120 hodín sa však neinferiorita nepreukázala.

Aj keď v kontrolovaných klinických štúdiách nebola preukázaná porovnateľná účinnosť palonosetrónu vo viacerých cykloch chemoterapie, 217 pacientov bolo zaradených do multicentrickej, nezaslepanej bezpečnostnej štúdie a bolo liečených 750 mikrogramami palonosetrónu vo forme kapsúl až po dobu 4 cyklov chemoterapie celkovo 654 cyklov chemoterapie. Približne 74 % dostávalo aj jednorazovú perorálnu alebo intravenóznú dávku dexametazónu 30 minút pred chemoterapiou. Úplná odpoveď sa oficiálne nehodnotila pri opakovaných cykloch aplikácie. Vo všeobecnosti bol však antiemetický účinok počas intervalu 0-24 hodín podobný počas následných opakovaných cyklov a celková bezpečnosť bola zachovávaná počas všetkých cyklov.

**Tabuľka 1: Podiel pacientov<sup>a</sup> reagujúcich na liečbu podľa liečebnej skupiny a fázy**

	Aloxi perorálne 500 mikrogramov (n= 160)	Aloxi intravenózne 250 miligramov (n= 162)	Rozdiel	
	%	%	%	
<b>Úplná odpoveď na liečbu (Žiadne vracanie a žiadna záchranná medikácia)</b>				<b>98,3 % IS<sup>b</sup></b>
0 – 24 hodín	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 hodín	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 hodín	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
<b>Úplná kontrola (Úplná odpoveď a nie viac ako mierna nauzea)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	74,4	68,5	5,9	neuvádza sa
24 – 120 hodín	56,3	62,3	-6,0	neuvádza sa
0 – 120 hodín	52,5	56,2	-3,7	neuvádza sa
<b>Žiadna nauzea (Likertova stupnica)</b>				<b>hodnota p<sup>c</sup></b>
0 – 24 hodín	58,8	57,4	1,4	neuvádza sa
24 – 120 hodín	49,4	47,5	1,9	neuvádza sa
0 – 120 hodín	45,6	42,6	3,0	neuvádza sa

<sup>a</sup> skupina pacientov, ktorú je zámer liečiť (Intent-to-treat cohort)

<sup>b</sup> Štúdie boli navrhnuté so zámerom preukázať neinferioritu. Dolná hranica vyššia než -15 % demonštruje neinferioritu medzi perorálnym Aloxi a porovnávanou terapiou intravenóznym Aloxi.

<sup>c</sup> Chi-kvadrát test. Hranice významnosti pri alfa 0,0167 (upravené pre viaceré porovnávaní).

V predklinických štúdiách vykazoval palonosetrón schopnosť blokovat' iónové kanály, ktoré sa zúčastňujú ventrikulárnej depolarizácie a repolarizácie a schopnosť predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Účinok palonosetrónu na QTc interval bol hodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, paralelnej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanej štúdiu u dospelých mužov a žien. Cieľom bolo zhodnotiť EKG účinky intravenózne podaného palonosetrónu v jednorazových dávkach 0,25, 0,75 alebo 2,25 mg 221 zdravým jedincom. Štúdia nepreukázala žiadny účinok na trvanie QT/QTc intervalu, rovnako ako na žiadny iný EKG interval v dávkach až do 2,25 mg. Žiadne klinicky významné zmeny na srdcový rytmus, atrioventrikulárne (AV) vedenie a repolarizáciu srdca sa nepreukázali.

#### Pediatrická populácia

##### Prevenia nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting - CINV):

Bezpečnosť a účinnosť Palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 3 µg/kg a 10 µg/kg sa skúmali v prvej klinickej štúdiu u 72 pacientov v nasledujúcich vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (12 pacientov), 2 až 11 rokov (31 pacientov) a 12 až 17 rokov (29 pacientov), ktorí dostávali vysoko alebo stredne emetogénnu chemoterapiu. Pri žiadnej dávkovej hladine sa nezväčšili obavy o bezpečnosť. Primárnou premennou účinnosti bol podiel pacientov s úplnou odpoveďou (complete response - CR, definovaná ako žiadna emetogénna epizóda a žiadny záchranný liek) počas prvých 24 hodín po začatí podávania chemoterapie. Účinnosť po podaní 10 µg/kg palonosetrónu bola 54,1 % v porovnaní s 37,1 % pri 3 µg/kg palonosetrónu.

Účinnosť Aloxi v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením bola preukázaná v druhej neinferiornej pivotnej klinickej štúdiu porovnávajúcej jednorazovú intravenóznú infúziu palonosetrónu verzus i.v. ondansetrónový režim. Celkovo 493 pediatrických pacientov, vo veku 64 dní až 16,9 rokov, dostávajúcej stredne (69,2 %) až vysoko emetogénnu chemoterapiu (30,8 %), bolo liečených palonosetrónom 10 µg/kg (maximum 0,75 mg), palonosetrónom 20 µg/kg (maximum 1,5 mg) alebo ondansetrónom (3 x 0,15 mg/kg, maximálna celková dávka 32 mg) 30 minút pred začiatkom emetogénnej chemoterapie počas cyklu 1. V rámci všetkých liečebných skupín (78,5 %) väčšina pacientov nepodstupovala chemoterapiu prvý krát. Podávaná emetogénna chemoterapia zahŕňala doxorubicín, cyklofosfamid (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid, cisplatinu, daktinomycín, karboplatinu a daunorubicín. Adjuvantné kortikosteroidy, vrátane dexametazónu, boli podávané spolu s chemoterapiou u 55% pacientov. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola úplná odpoveď (CR) v akútnej fáze prvého cyklu chemoterapie, definovaná ako žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadny záchranný liek počas prvých 24 hodín po začatí chemoterapie. Účinnosť bola založená na preukázaní neinferiority intravenózneho palonosetrónu v porovnaní s intravenóznym ondansetrónom. Kritériá neinferiority boli splnené, ak dolná hranica intervalu spoľahlivosti 97,5 %, pre rozdiel v mierach úplnej odpovede intravenózneho palonosetrónu mínus intravenózneho ondansetrónu, bola väčšia ako -15 %. V skupine s palonosetrónom 10 µg/kg, 20 µg/kg a v skupine s ondansetrónom bol podiel pacientov s CR<sub>0-24h</sub> 54,2 %, 59,4 % a 58,6%. Keďže interval spoľahlivosti 97,5 % (vrstvou upravený Mantel-Haenszel test) rozdielu v CR<sub>0-24h</sub> medzi palonosetrónom 20 µg/kg a ondansetrónom bol [-11,7 %, 12,4 %], dávka palonosetrónu 20 µg/kg preukázala neinferioritu voči ondansetrónu.

Hoci táto štúdia preukázala, že v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou, pediatrickí pacienti vyžadujú vyššiu dávku palonosetrónu ako dospelí, bezpečnostný profil je konzistentný so stanoveným profilom u dospelých (pozri časť 4.8). Farmakokinetické informácie sú uvedené v časti 5.2.

##### Prevenia pooperačnej nauzey a vracania (Post Operative Nausea and Vomiting – PONV):

Boli vykonané dve pediatrické klinické štúdie. Bezpečnosť a účinnosť Palonosetrónu i.v. v jednorazových dávkach 1 µg/kg a 3 µg/kg sa porovnávali v prvej klinickej štúdiu u 150 pacientov v nasledujúcich vekových skupinách, vo veku > 28 dní až 23 mesiacov (7 pacientov), 2 až 11 rokov (96 pacientov) a 12 až 16 rokov (47 pacientov), ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok. Ani v jednej liečebnej skupine sa nezvýšili obavy o bezpečnosť. Podiel pacientov bez emézy počas 0-72 hodín po operácii bol podobný po podaní 1 µg/kg palonosetrónu alebo 3 µg/kg (88 % oproti 84 %).

Druhá pediatrická klinická štúdia bola multicentrická, dvojito zaslepená, dvojito máťuca, randomizovaná, s paralelnými skupinami, aktívne kontrolovaná, jednodávková neinferiorna štúdia, porovnávajúca i.v. palonosetrón (1 µg/kg, maximum 0,075 µg/kg) versus i.v. ondansetrón. Zúčastnilo sa celkovo 670 pediatrických chirurgických pacientov, vo veku od 30 dní do 16,9 rokov. Primárny ukazovateľ účinnosti, úplná odpoveď (CR – complete response: žiadne vracanie, žiadne napínanie na vracanie a žiadny antiemetický záchranný liek), bol počas prvých 24 hodín po operácii dosiahnutý u 78,2 % pacientov v skupine s palonosetrónom a u 82,7 % v skupine s ondansetrónom. Vzhľadom na vopred stanovenú hranicu neinferiority – 10 %, vrstvou upravený Mantel-Haenszel interval spoľahlivosti štatistickej neinferiority pre rozdiel v primárnom ukazovateli, celkovej odpovedi (CR), bol [-10,5, 1,7 %], preto neinferiorita nebola potvrdená. Žiadne nové bezpečnostné otázky neboli vznesené v žiadnej z liečebných skupín.

Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa palonosetrón dobre absorbuje s absolútnou biologickou dostupnosťou 97 %. Po jednorazových perorálnych dávkach pomocou tlmivého roztoku boli priemerné maximálne koncentrácie palonosetrónu ( $C_{max}$ ) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie a času ( $AUC_{-\infty}$ ) priamo úmerné dávke v dávkovacom rozmedzí 3,0 až 80 µg/kg u zdravých dobrovoľníkov.

U 36 zdravých mužov a žien, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka kapsúl palonosetrónu 500 mikrogramov, bola maximálna plazmatická koncentrácia palonosetrónu ( $C_{max}$ )  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (priemer  $\pm$  SD) a čas do maximálnej koncentrácie ( $T_{max}$ ) bol  $5,1 \pm 1,7$  hodín. U žien (n=18) bolo priemerné AUC o 35 % vyššie a priemerné  $C_{max}$  o 26 % vyššie ako u mužov (n=18).

U 12 pacientov s rakovinou, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka kapsúl palonosetrónu 500 mikrogramov jednu hodinu pred chemoterapiou, bolo  $C_{max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml a  $T_{max}$   $5,1 \pm 5,9$  hodín. AUC bolo o 30 % vyššie u pacientov s rakovinou ako u zdravých jedincov.

Jedlo s vysokým obsahom tukov neovplyvňovalo  $C_{max}$  a AUC perorálneho palonosetrónu. Preto sa kapsuly Aloxi môžu užívať bez ohľadu na jedlo.

### Distribúcia

Palonosetrón je pri odporúčanej dávke široko distribuovaný do tela s distribučným objemom približne 6,9 až 7,9 l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Palonosetrón je eliminovaný dvomi spôsobmi, asi 40 % sa eliminuje obličkami a približne 50 % sa metabolizuje za vzniku 2 primárnych metabolitov, ktoré majú menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT<sub>3</sub>. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzýmy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6. Palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy cytochrómu P450.

### Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 750 mikrogramov [<sup>14</sup>C]-palonosetrónu šiestim zdravým jedincom sa 85 % až 93 % celkovej rádioaktivity vylúčilo do moču a 5 % až 8 % sa vylúčilo stolicou. Množstvo nezmeneného palonosetrónu vylúčeného močom predstavovalo približne 40 % podanej dávky. U zdravých jedincov, ktorým sa podávali kapsuly palonosetrónu 500 mikrogramov, bol terminálny polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) palonosetrónu  $37 \pm 12$  hodín (priemer  $\pm$  SD) a u pacientov s rakovinou bol  $t_{1/2}$  palonosetrónu  $48 \pm 19$  hodín. Po jednorazovej dávke približne 0,75 mg intravenózneho palonosetrónu bol

celkový telový klírens palonosetrónu u zdravých jedincov  $160 \pm 35$  ml/hod/kg (priemer  $\pm$  SD) a renálny klírens  $66,5 \pm 18,2$  ml/hod/kg.

### Farmakokinetika v špecifických populáciách

#### Starší pacienti

Vek nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky nie je u starších pacientov nutná.

#### Pohlavie

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Úprava dávky s ohľadom na pohlavie nie je nutná.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje jednorazovej i.v. dávky Aloxi boli získané z podskupiny pediatrických pacientov s nádorovým ochorením ( $n=280$ ), ktorí dostávali  $10 \mu\text{g/kg}$  alebo  $20 \mu\text{g/kg}$ . Keď bola dávka zvýšená z  $10 \mu\text{g/kg}$  na  $20 \mu\text{g/kg}$  bolo pozorované dávke – proporcionálne zvýšenie priemernej hodnoty AUC. Po jednorazovej intravenózne infúzii Aloxi  $20 \mu\text{g/kg}$  boli maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_T$ ) hlásené na konci 15 – minútovej infúzie veľmi variabilné vo všetkých vekových skupinách a mali tendenciu byť nižšie u pacientov vo veku  $< 6$  rokov ako u starších pediatrických pacientov. Medián polčasu bol 29,5 hodín vo všetkých vekových skupinách a v rozmedzí od 20 do 30 hodín vo vekových skupinách po podaní  $20 \mu\text{g/kg}$ .

Celkový telesný klírens ( $\text{l/h/kg}$ ) u pacientov vo veku od 12 do 17 rokov bol podobný ako u zdravých dospelých. Neexistujú žiadne zjavné rozdiely v objeme distribúcie vyjadrenom ako  $\text{l/kg}$ .

**Tabuľka 2. Farmakokinetické parametre u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením po intravenózne infúzii Aloxi  $20 \mu\text{g/kg}$  počas 15 minút a u dospelých pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich dávku 3 a  $10 \mu\text{g/kg}$  palonosetrónu ako intravenózne bolus.**

	Pediatrickí pacienti s nádorovým ochorením <sup>a</sup>				Dospelí pacienti s nádorovým ochorením <sup>b</sup>	
	<2 roky	2 až <6 rokov	6 až <12 rokov	12 až <17 rokov	3,0 $\mu\text{g/kg}$	10 $\mu\text{g/kg}$
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC <sub>0-∞</sub> , h· $\mu\text{g/l}$	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 <sub>1/2</sub> , 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
Klírens <sup>c</sup> , $\text{l/h/kg}$	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Distribučný objem <sup>c,d</sup> , $\text{l/kg}$	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

<sup>a</sup> PK parametre vyjadrené ako geometrický priemer (CV), s výnimkou T<sub>1/2</sub> ktorý je mediánovou hodnotou.

<sup>b</sup> PK parametre sú vyjadrené ako aritmetický priemer (SD)

<sup>c</sup> Klírens a distribučný objem u pediatrických pacientov boli vypočítané s ohľadom na hmotnosť z oboch 10 µg/kg a 20 µg/kg dávkových skupín spolu. U dospelých sú rôzne úrovne dávky uvedené v názve stĺpca.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> je hlásená u pediatrických pacientov s nádorovým ochorením, zatiaľ čo V<sub>z</sub> je hlásená u dospelých pacientov s nádorovým ochorením.

### Porucha funkcie obličiek

Mierna až stredná porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Závažné poškodenie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov.

### Porucha funkcie pečene

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Zatiaľ čo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Neklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej de- a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6).

Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 15-násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší.

Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a Aloxi je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

Glycerolmonokaprylokaprát (typ I)

Polyglycerololeát

Glycerol

Čistená voda

Butylhydroxyanizol

#### Obal kapsúl:

Želatína

Sorbitol



Glycerol  
Oxid titaničitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyamid/hliník/PVC blister, ktorý obsahuje jednu alebo päť mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marec 2005  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Aloxi injekčný roztok: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

Aloxi mäkké kapsuly: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÝ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Aloxi 250 mikrogramov injekčný roztok  
Palonosetrón (ako hydrochlorid)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).  
Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Ďalej obsahuje: manitol, dinátriumedetát, trinátriumcitrát, monohydrát kyseliny citrónovej, vodu na injekciu, hydroxid sodný a kyselinu chlorovodíkovú.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok  
1 x 5 ml injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Intravenózne použitie  
Len na jednorázové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/04/306/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č.šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Aloxi 250 mikrogramov injekčný roztok  
Palonosetrón  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 ml



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÝ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Aloxi 500 mikrogramov mäkké kapsuly  
Palonosetrón

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 500 mikrogramov palonosetrónu (ako hydrochlorid).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Taktiež obsahuje sorbitol. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

1 mäkká kapsula  
5 mäkkých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Aloxi 500 mikrogramov

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Aloxi 500 mikrogramov mäkké kapsuly  
Palonosetrón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Helsinn

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Aloxi 250 mikrogramov injekčný roztok Palonosetrón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Aloxi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Aloxi
3. Ako vám podajú Aloxi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aloxi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

---

#### **1. Čo je Aloxi a na čo sa používa**

---

Aloxi obsahuje liečivo palonosetrón. Táto látka patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú „antagonisty serotonínu (5HT<sub>3</sub>)“.

Aloxi sa používa u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku viac ako jeden mesiac ako pomoc proti nevoľnosti (nauzee) alebo vracaniu pri liečbe nádorových ochorení, ktorá sa nazýva chemoterapia.

Liek účinkuje tak, že blokuje pôsobenie chemickej látky nazývanej serotonín, ktorý môže spôsobovať nevoľnosť alebo vracanie.

---

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Aloxi**

---

**Nepoužívajte Aloxi ak:**

- ste alergický na palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Aloxi nedostanete, ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú tento liek.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako vám podajú Aloxi, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru ak:

- máte črevnú obštrukciu (upchatie čriev) alebo ste mali v minulosti opakované zápchy
- ste mali alebo máte problémy so srdcom vy alebo členovia vašej rodiny, ako sú zmeny srdcového tepu („predĺženie QT intervalu“)
- máte doteraz neliečenú nerovnováhu určitých minerálov v krvi, napríklad draslíka a horčíka.

Ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Aloxi.

### **Iné lieky a Aloxi**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Povedzte im hlavne o nasledujúcich liekoch:

#### **Lieky proti depresii alebo úzkosti**

Svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre povedzte, ak užívate akékoľvek lieky proti depresii alebo úzkosti vrátane:

- liekov nazývaných SSRI („selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu“) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram, escitalopram
- liekov nazývaných SNRI („inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu“) – ako sú venlafaxín, duloxetín (môžu viesť k rozvoju serotonínového syndrómu a musia sa používať s opatrnosťou).

#### **Lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš srdcový tep**

Ak užívate akékoľvek lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš srdcový tep, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre – pretože môžu pri užívaní spolu s Aloxi spôsobiť ťažkosti so srdcovým tepom. Sú to tieto lieky:

- lieky na liečbu problémov so srdcom ako amiodarón, nikardipín, chinidín
- lieky proti infekcii ako sú moxifloxacín, erytromycín
- lieky na liečbu vážnych problémov s duševným zdravím ako sú haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín
- liek proti nevoľnosti (nauzei) alebo vracanie s názvom domperidón.

Ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Aloxi - pretože tieto lieky môžu pri užívaní spolu s Aloxi spôsobiť problémy so srdcovým tepom.

### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, váš lekár vám podá Aloxi, iba ak je to nevyhnutné. Je to z dôvodu, že nie je známe, či Aloxi môže poškodiť plod.

Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú tento liek.

### **Dojčenie**

Nie je známe, či Aloxi prechádza do materského mlieka.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako dostanete tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po podaní tohto lieku môžete pociťť závrat alebo únavu. Ak sa vám to stane, nevedzte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

### **Aloxi obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate „zanedbateľné množstvo sodíka“.

---

### 3. Ako vám podajú Aloxi

---

Aloxi bežne podáva lekár alebo zdravotná sestra.

- Liek vám podajú asi 30 minút pred začiatkom chemoterapie.

#### Dospelí

- Odporúčaná dávka Aloxi je 250 mikrogramov.
- Podáva sa ako injekcia do žily.

#### Deti a mladiství (vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov)

- Lekár vypočíta správnu dávku na základe telesnej hmotnosti.
- Maximálna dávka je 1500 mikrogramov.
- Aloxi sa podáva kvapkaním (ako pomalá infúzia do žily).

Neodporúča sa podávať Aloxi v dňoch, ktoré nasledujú po chemoterapii s výnimkou, že bude nasledovať ďalší cyklus chemoterapie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

---

### 4. Možné vedľajšie účinky

---

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri používaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

#### Závažné vedľajšie účinky

Ak si všimnete nasledujúce závažné vedľajšie účinky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

- alergická reakcia – možné prejavy sú opuch pier, tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním alebo odpadnutie, svrbiaca, hrboľatá vyrážka (žihľavka). Táto je veľmi zriedkavá: postihuje najviac 1 z 10 000 osôb.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek závažný vedľajší účinok uvedený vyššie.

#### Iné vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

##### Dospelí

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy, pocit závratu,
- zápcha, hnačka.

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- zmena farby žíl a ich zväčšenie
- povznesená nálada alebo pocit úzkosti
- ospalosť alebo problémy so spánkom
- zníženie alebo strata chuti do jedla
- slabosť, pocit únavy, horúčka alebo príznaky podobné chrípke
- pocity necitlivosti, pálenia, pichania alebo mravčenia na koži
- svrbiaca kožná vyrážka
- poškodenie zraku alebo podráždenie očí
- kinetóza (nevoľnosť pri cestovaní)

- zvonenie v ušiach
- čkanie, vetry (nadúvanie), sucho v ústach alebo porucha trávenia
- bolesť brucha (žalúdku)
- problémy s močením
- bolesť kĺbov

Ak si všimnete ktorýkoľvek vedľajší účinok uvedený vyššie, povedzte to svojmu lekárovi.

**Menej časté vedľajšie účinky zistené v testoch:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- vysoký alebo nízky krvný tlak
- nezvyčajný srdcový rytmus alebo nedostatočný prietok krvi do srdca
- nezvyčajne vysoké alebo nízke hladiny draslíka v krvi
- vysoké hladiny cukru v krvi alebo cukru v moči
- nízke hladiny vápnika v krvi
- vysoké hladiny farbiva bilirubínu v krvi
- vysoké hladiny určitých pečenevých enzýmov
- abnormality EKG („predĺženie QT intervalu“).

**Veľmi zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb

- pálenie, bolesť alebo začervenanie v mieste podania injekcie.

#### Deti a mladiství

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- závrat
- trhavé pohyby tela
- nezvyčajný srdcový rytmus
- kašeľ alebo dýchavičnosť
- krvácanie z nosa
- svrbíaca kožná vyrážka alebo žihľavka
- horúčka
- bolesť v mieste infúzie

Ak si všimnete ktorýkoľvek vedľajší účinok uvedený vyššie, povedzte to svojmu lekárovi.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

---

#### 5. Ako uchovávať Aloxi

---

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.



- Len na jedno použitie, nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

---

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

---

### Čo Aloxi obsahuje

- Liečivo je palonosetrón (ako hydrochlorid). Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov palonosetrónu. Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov palonosetrónu.
- Ďalšie zložky sú manitol, dinátriumedetát, trinátriumcitrát, monohydrát kyseliny citrónovej a voda na injekciu, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková.

### Ako vyzerá Aloxi a obsah balenia

Injekčný roztok Aloxi je číry, bezfarebný roztok a je dodávaný v balení po jednej sklenej injekčnej liekovke typu I s chlorobutylovou silikónovanou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom, ktorá obsahuje 5 ml roztoku. Každá injekčná liekovka obsahuje jednu dávku.

Dostupný v balení po 1 injekčnej liekovke s obsahom 5 ml roztoku.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Írsko

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Aloxi 500 mikrogramov mäkké kapsuly Palonosetrón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Aloxi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aloxi
3. Ako užívať Aloxi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aloxi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

---

#### 1. Čo je Aloxi a na čo sa používa

---

Aloxi obsahuje liečivo palonosetrón. Táto látka patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú „antagonisty serotonínu (5HT<sub>3</sub>)“.

Aloxi sa používa u dospelých ako pomoc proti nevoľnosti (nauzee) alebo vracaniu pri liečbe nádorových ochorení, ktorá sa nazýva chemoterapia.

Liek účinkuje tak, že blokuje pôsobenie chemickej látky nazývanej serotonín, ktorý môže spôsobovať nevoľnosť alebo vracanie.

---

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aloxi

---

##### **Neužívajte Aloxi ak:**

- ste alergický na palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Neužívajte Aloxi, ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako užijete tento liek.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Aloxi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak:

- máte črevnú obštrukciu (upchatie čriev) alebo ste mali v minulosti opakované zápchy
- ste mali alebo máte problémy so srdcom vy alebo členovia vašej rodiny, ako sú zmeny srdcového tepu („predĺženie QT intervalu“).
- máte doteraz neliečenú nerovnováhu určitých minerálov v krvi, napríklad draslíka a horčíka.

## **Deti**

Tento liek nedávajte deťom.

## **Iné lieky a Aloxi**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte im hlavne o nasledujúcich liekoch:

### **Lieky proti depresii alebo úzkosti**

Svojmu lekárovi alebo lekárnikovi povedzte, ak užívate akékoľvek lieky proti depresii alebo úzkosti vrátane:

- liekov nazývaných SSRI („selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu“) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram, escitalopram
- liekov nazývaných SNRI („inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu“) – ako sú venlafaxín, duloxetín (môžu viesť k rozvoju serotonínového syndrómu a musia sa používať s opatnosťou).

Ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, skôr než užíjete Aloxi.

### **Lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš srdcový tep**

Ak užívate akékoľvek lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš srdcový tep, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi – pretože môžu pri užívaní spolu s Aloxi spôsobiť ťažkosti so srdcovým tepom. Sú to tieto lieky:

- lieky na liečbu problémov so srdcom ako amiodarón, nikardipín, chinidín
- lieky proti infekcii ako sú moxifloxacín, erytromycín
- lieky na liečbu vážnych problémov s duševným zdravím ako sú haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín
- liek proti nevoľnosti (nauzei) alebo vracanie s názvom domperidón.

Ak u vás platí niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, skôr než užíjete Aloxi - pretože tieto lieky môžu pri užívaní spolu s Aloxi spôsobiť problémy so srdcovým tepom.

## **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, váš lekár vám predpíše Aloxi iba ak je to nevyhnutné. Je to z dôvodu, že nie je známe, či Aloxi môže poškodiť plod.

Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## **Dojčenie**

Nie je známe, či Aloxi prechádza do materského mlieka.

Ak dojčíte, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po užití tohto lieku môžete pocítiť závrat alebo únavu. Ak sa vám to stane, nevedte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

## **Aloxi obsahuje sorbitol a môže obsahovať stopy sóje**

Tento liek obsahuje 7 mg sorbitolu (typ cukru) v každej kapsule. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užíjete tento liek.

Aloxi môže obsahovať stopy lecitínu, ktorý pochádza zo sóje. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek. Okamžite vyhľadajte svojho lekára, ak sa u vás objavia akékoľvek znaky alergickej reakcie. Medzi tieto znaky môže patriť žihľavka, kožný výsev, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch úst, tváre, pier, jazyka alebo hrdla a niekedy pokles krvného tlaku.

---

### **3. Ako užívať Aloxi**

---

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je jedna kapsula (500 mikrogramov).
- Zvyčajne budete užívať jednu kapsulu približne 60 minút pred začiatkom chemoterapie.
- Tento liek je možné užívať s jedlom alebo bez jedla.

Neodporúča sa užívať Aloxi v nasledujúcich dňoch po chemoterapii s výnimkou, že bude nasledovať ďalší cyklus chemoterapie.

#### **Ak užijete viac Aloxi, ako máte**

Ak si myslíte, že ste užili viac lieku, ako ste mali, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

#### **Ak zabudnete užiť Aloxi**

Je nepravdepodobné, že zabudnete užiť tento liek, ak si však myslíte, že ste zabudli užiť vašu dávku, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

#### **Ak prestanete užívať Aloxi**

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa porozprávali so svojím lekárom. Ak sa rozhodnete neužiť Aloxi (alebo iný podobný liek), môžete očakávať, že chemoterapia u vás vyvolá pocit na vracanie (nauzeu) alebo vracanie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

---

### **4. Možné vedľajšie účinky**

---

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

#### **Závažné vedľajšie účinky**

Ak si všimnete nasledujúce závažné vedľajšie účinky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

- alergická reakcia – možné prejavy sú opuch pier, tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním alebo odpadnutie, svrbiaca, hrboľatá vyrážka (žihľavka). Táto je veľmi zriedkavá: postihuje najviac 1 z 10 000 osôb.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek závažný vedľajší účinok uvedený vyššie.

#### **Iné vedľajšie účinky**

Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- problémy so spánkom
- dýchavičnosť
- opuch očí
- nezvyčajné elektrické impulzy v srdci
- zápcha
- nevoľnosť (nauzea)
- vysoké hladiny farbiva „bilirubínu“ (ukazovateľ a problémov s pečeňou) v krvi
- bolesť svalov

Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

---

## **5. Ako uchovávať Aloxi**

---

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatulke po „EXP“.  
Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

---

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

---

### **Čo Aloxi obsahuje**

- Liečivo je palonosetrón. Každá kapsula obsahuje 500 mikrogramov palonosetrónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú glycerolmonokaprylokaprát (typ I) , polyglycerololeát, glycerol, čistená voda, butylhydroxyanizol, želatína, sorbitol, oxid titaničitý.

### **Ako vyzerá Aloxi a obsah balenia**

Aloxi 500 mikrogramov mäkké kapsuly sú hladké, bledo béžové, nepriehľadné, okrúhle až podlhovasté. Sú dodávané v polyamidových/hliníkových/PVC blistroch obsahujúcich jednu alebo päť kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.