

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aloxi 250 microgramas solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 50 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 250 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aloxi é indicado em adultos:

- na prevenção de situações agudas de náuseas e vômitos associadas a quimioterapia oncológica com elevada ação emetogénica,
- na prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia oncológica com moderada ação emetogénica.

Aloxi é indicado em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 mês:

- na prevenção de situações agudas de náuseas e vômitos associadas a quimioterapia oncológica com elevada ação emetogénica e na prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia oncológica com moderada ação emetogénica.

4.2 Posologia e modo de administração

Aloxi só deve ser utilizado antes da administração da quimioterapia. Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde sob supervisão médica adequada.

Posologia

Adultos

250 microgramas de palonossetrom administrados na forma de um único bólus intravenoso aproximadamente 30 minutos antes do início da quimioterapia. Aloxi deve ser administrado durante um período de 30 segundos.

A eficácia de Aloxi na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia com elevada ação emetogénica pode ser potenciada pela administração de um corticosteroide antes da quimioterapia.

Pessoas idosas

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos idosos.

População pediátrica

Crianças e adolescentes (1 mês a 17 anos de idade):

20 microgramas/kg (a dose máxima total não deve exceder 1500 microgramas) de palonossetrom administrados sob a forma de uma perfusão intravenosa única com a duração de 15 minutos, com início aproximadamente 30 minutos antes de se iniciar a quimioterapia.

A segurança e eficácia de Aloxi em crianças com menos de 1 mês de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Os dados sobre a utilização de Aloxi na prevenção de náuseas e vômitos em crianças com menos de 2 anos de idade são limitados.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal. Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com doença renal em fase terminal sujeitos a hemodiálise.

Modo de administração

Por via intravenosa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a administração. Foram notificados dois casos de obstipação com fecaloma, associados a palonossetrom 750 microgramas, que necessitaram de hospitalização.

Para todos os níveis de dosagem testados, palonossetrom não induziu um prolongamento clinicamente relevante do intervalo QTc. Foi realizado um estudo específico exaustivo sobre o valor de QT/QTc em voluntários saudáveis, com o objetivo de recolher dados definitivos demonstrativos do efeito de palonossetrom sobre o valor de QT/QTc (ver secção 5.1).

No entanto, tal como com outros antagonistas 5-HT₃, deve ter-se precaução na utilização de palonossetrom em doentes que têm ou é provável que venham a desenvolver um prolongamento do intervalo QT. Estas situações incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento do intervalo QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, perturbações da condução e em doentes em tratamento com antiarrítmicos ou com outros medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT ou anomalias eletrolíticas. A hipocaliemia e a hipomagnesiemia devem ser corrigidas antes da administração de um antagonista da 5-HT₃.

Foram feitas notificações de síndrome serotoninérgica com a utilização de antagonistas da 5-HT₃ isolados ou em associação com outros medicamentos serotoninérgicos [incluindo inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)]. Aconselha-se a observação adequada de doentes com sintomas semelhantes aos da síndrome serotoninérgica.

Aloxi não deve ser utilizado para prevenir ou tratar náuseas e vômitos nos dias que se seguem à administração da quimioterapia a não ser em associação com outra administração de quimioterapia.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Palonossetrom é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP2D6, com uma contribuição menor das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos *in vitro*, palonossetrom não demonstrou inibir nem induzir as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes.

Agentes quimioterapêuticos

Em estudos pré-clínicos, palonossetrom não demonstrou inibir a atividade antitumoral dos cinco agentes quimioterapêuticos testados (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina e mitomicina C).

Metoclopramida

Num estudo clínico, não foi demonstrada qualquer interação farmacocinética significativa entre uma única dose intravenosa de palonossetrom e a concentração de equilíbrio de metoclopramida oral, um inibidor da CYP2D6.

Indutores e inibidores da CYP2D6

Numa análise farmacocinética populacional, demonstrou-se não haver qualquer efeito significativo na depuração de palonossetrom quando este era coadministrado com indutores (dexametasona e rifampicina) e inibidores (incluindo amiodarona, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina ou terbinafina) da CYP2D6.

Corticosteroides

Palonossetrom tem sido administrado em segurança com corticosteroides.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ex., ISRS e IRSN)

Foram feitas notificações de síndrome serotoninérgica após a utilização concomitante de antagonistas da 5-HT₃ e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS e IRSN).

Outros medicamentos

Palonossetrom tem sido administrado em segurança com medicamentos analgésicos, antieméticos/antinauseantes, antiespasmódicos e anticolinérgicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita ao palonossetrom não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados relativos a estudos animais sobre a transferência placentária (ver secção 5.3). Não existe experiência com palonossetrom durante a gravidez humana. Assim, palonossetrom não deve ser utilizado em mulheres grávidas a não ser que tal seja considerado essencial pelo médico.

Amamentação

Uma vez que não existem dados relativos à excreção de palonossetrom no leite materno, o aleitamento deve ser interrompido durante a terapêutica.

Fertilidade

Não existem dados relativos ao efeito de palonossetrom sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Uma vez que palonossetrom pode induzir tonturas, sonolência ou cansaço, os doentes devem ser advertidos relativamente à condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos em adultos, com uma dose de 250 microgramas (total de 633 doentes), as reações adversas observadas com maior frequência, e pelo menos possivelmente relacionadas com Aloxi, foram cefaleias (9%) e obstipação (5%).

Nos estudos clínicos, foram observadas as seguintes reações adversas (RAs) possível ou provavelmente relacionadas com Aloxi. Estas foram classificadas como frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Foram notificadas reações adversas muito raras ($< 1/10.000$) durante a experiência pós-comercialização.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas abaixo por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	RAs frequentes (≥1/100 a <1/10)	RAs pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)	RAs muito raras^o (<1/10.000)
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade, anafilaxia, reações anafiláticas/anafilactóides e choque
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercalcemia, doenças do metabolismo, hipocalcemia, hipocaliemia, anorexia, hiperglicemia, diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, estado eufórico	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias Tonturas	Sonolência, insónia, parestesia, hipersonia, neuropatia sensorial periférica	
Afeções oculares		Irritação ocular, ambliopia	
Afeções do ouvido e do labirinto		Enjoo de movimento, acufenos	
Cardiopatias		Taquicardia, bradicardia, extrassístoles, isquemia do miocárdio, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrassístoles supraventriculares	
Vasculopatias		Hipotensão, hipertensão, descoloração venosa, distensão venosa	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	
Doenças gastrointestinais	Obstipação Diarreia	Dispepsia, dor abdominal, dor abdominal superior, boca seca, flatulência,	
Afeções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite alérgica, rash pruriginoso	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária, glicosúria	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia, pirexia, fadiga, sensação de calor, sintomas gripais	Reação no local da injeção*
Exames complementares de diagnóstico		Níveis elevados de transaminases, intervalo QT prolongado	

^o Referentes à experiência pós-comercialização

* Incluiu os seguintes sintomas: ardor, induração, desconforto e dor

População pediátrica

Em ensaios clínicos pediátricos sobre a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia com ação emetogénica moderada ou elevada, 402 doentes receberam uma dose única de palonossetrom (3, 10 ou 20 µg/kg). Foram comunicadas as seguintes reações adversas frequentes ou pouco frequentes com palonossetrom; não houve notificações com uma frequência >1%.

Classe de sistema de órgãos	RAs frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	RAs pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas, discinesia
Cardiopatias		Prolongamento do intervalo QT, alterações da condução, taquicardia sinusal
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, dispneia, epistaxe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite alérgica, prurido, distúrbios cutâneos, urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, dor no local de perfusão, reação no local de perfusão, dor

As reações adversas foram avaliadas em doentes pediátricos que receberam palonossetrom durante 4 ciclos de quimioterapia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

Foram utilizadas doses de até 6 mg em estudos clínicos em adultos. O grupo de dosagem mais elevada apresentou uma incidência de reações adversas semelhante quando comparado com os outros grupos de dosagem, não tendo sido observados efeitos dose-resposta. Na eventualidade improvável de ocorrer uma sobredosagem com Aloxi, esta deve ser controlada com cuidados de suporte. Não foram realizados estudos de diálise, no entanto, devido ao seu extenso volume de distribuição, é improvável que a diálise seja um tratamento eficaz para uma sobredosagem com Aloxi.

População pediátrica

Não foi comunicado qualquer caso de sobredosagem em estudos clínicos pediátricos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, antagonistas da serotonina (5HT₃).
Código ATC: A04AA05

Palonossetrom é um antagonista seletivo do recetor 5HT₃ com uma elevada afinidade por este recetor. Em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação englobando um total de 1.132 doentes a receber quimioterapia moderadamente emetogénica que incluiu cisplatina ≤ 50 mg/m², carboplatina, ciclofosfamida ≤ 1.500 mg/m² e doxorubicina > 25 mg/m², compararam-se doses de 250 microgramas e de 750 microgramas de palonossetrom com 32 mg de ondansetrom (semivida 4 horas) ou 100 mg de dolasetron (semivida 7,3 horas) administrados por via intravenosa no dia 1, sem dexametasona.

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação englobando um total de 667 doentes a receber quimioterapia altamente emetogénica que incluiu cisplatina ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida >1.500 mg/m² e dacarbazina, compararam-se doses de 250 microgramas e de 750 microgramas de palonossetrom com 32 mg de ondansetrom administrados por via intravenosa no dia 1. Foi administrada profilacticamente dexametasona antes da quimioterapia em 67% dos doentes.

Os estudos principais não foram projetados para avaliar a eficácia de palonossetrom no aparecimento tardio de náuseas e de vômitos. A atividade antiémética foi observada das 0-24 horas, das 24-120 horas e das 0-120 horas. Os resultados dos estudos com quimioterapia moderadamente emetogénica e do estudo com quimioterapia altamente emetogénica encontram-se resumidos nas tabelas seguintes.

Palonossetrom não demonstrou ser inferior durante a fase aguda da emese relativamente aos medicamentos comparativos, tanto na quimioterapia moderada como na altamente emetogénica.

Apesar de não se ter demonstrado a eficácia comparativa de palonossetrom em ciclos múltiplos, em estudos clínicos controlados, 875 dos doentes recrutados nos 3 ensaios de Fase III transitaram para um estudo de segurança aberto e foram tratados com 750 microgramas de palonossetrom até 9 ciclos adicionais de quimioterapia. Os parâmetros globais de segurança mantiveram-se durante todos os ciclos.

Tabela 1: Percentagem de doentes ^a que responderam por grupo e por fase de tratamento no estudo de quimioterapia moderadamente emetogénica em comparação com ondansetrom

	Aloxi 250 microgramas (n= 189) %	Ondansetrom 32 miligramas (n= 185) %	Delta %	
Resposta completa (sem emese e sem medicação de recurso)				IC de 97,5%^b
0 – 24 horas	81,0	68,6	12,4	[1,8%, 22,8%]
24 – 120 horas	74,1	55,1	19,0	[7,5%, 30,3%]
0 – 120 horas	69,3	50,3	19,0	[7,4%, 30,7%]
Controlo completo (resposta completa e não mais do que náusea ligeira)				valor de p^c
0 – 24 horas	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 horas	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 horas	63,0	44,9	18,1	0,001
Sem náuseas (Escala de Likert)				valor de p^c
0 – 24 horas	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 horas	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 horas	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohort designado com “intenção de tratar”

^b O estudo foi projetado para demonstrar não-inferioridade. Um limite inferior acima de -15% demonstra a não inferioridade entre Aloxi e o comparador

^c Teste de Qui-quadrado. Nível de significância para $\alpha=0,05$.

Tabela 2: Percentagem de doentes ^a que responderam por grupo e por fase de tratamento no estudo de quimioterapia moderadamente emetogénica em comparação com dolasetrom.

	Aloxi 250 microgramas (n= 185)	Dolasetrom 100 miligramas (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Resposta completa (sem emese e sem medicação de recurso)				IC de 97,5%^b
0 – 24 horas	63,0	52,9	10,1	[-1,7%, 21,9%]
24 – 120 horas	54,0	38,7	15,3	[3,4%, 27,1%]
0 – 120 horas	46,0	34,0	12,0	[0,3%, 23,7%]
Controlo completo (resposta completa e não mais do que náusea ligeira)				valor de p^c
0 – 24 horas	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 horas	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 horas	41,8	30,9	10,9	0,027
Sem náuseas (Escala de Likert)				valor de p^c
0 – 24 horas	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 horas	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 horas	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohort designado com “intenção de tratar”

^b O estudo foi projetado para demonstrar não-inferioridade. Um limite inferior acima de -15% demonstra a não inferioridade entre Aloxi e o comparador

^c Teste de Qui-quadrado. Nível de significância para $\alpha=0,05$.

Tabela 3: Percentagem de doentes ^a que responderam por grupo e por fase de tratamento no estudo de quimioterapia altamente emetogénica em comparação com ondansetrom

	Aloxi 250 microgramas (n= 223)	Ondansetrom 32 miligramas (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Resposta completa (sem emese e sem medicação de recurso)				IC de 97,5%^b
0 – 24 horas	59,2	57,0	2,2	[-8,8%, 13,1%]
24 – 120 horas	45,3	38,9	6,4	[-4,6%, 17,3%]
0 – 120 horas	40,8	33,0	7,8	[-2,9%, 18,5%]
Controlo completo (resposta completa e não mais do que náusea ligeira)				valor de p^c
0 – 24 horas	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 horas	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 horas	37,7	29,0	8,7	NS
Sem náuseas (Escala de Likert)				valor de p^c
0 – 24 horas	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 horas	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 horas	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohort designado com “intenção de tratar”

^b O estudo foi projetado para demonstrar não-inferioridade. Um limite inferior acima de -15% demonstra a não inferioridade entre Aloxi e o comparador

^c Teste de Qui-quadrado. Nível de significância para $\alpha=0,05$.

O efeito de palonossetrom sobre a tensão arterial, frequência cardíaca e parâmetros do ECG, incluindo intervalo QTc, foi comparável ao do ondansetrom e do dolasetrom em estudos clínicos de Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia. Em estudos não-clínicos palonossetrom demonstrou possuir a capacidade de bloquear os canais iónicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e de prolongar a duração do potencial de ação.

O efeito de palonossetrom no intervalo QTc foi avaliado num ensaio aleatorizado, paralelo, com dupla ocultação, controlado com placebo e ativo (moxifloxacina) em homens e mulheres adultos. O objetivo foi o de avaliar os efeitos sobre o ECG de palonossetrom administrado por via IV em doses únicas de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg em 221 voluntários saudáveis. O estudo não demonstrou qualquer efeito na duração do intervalo QT/QTc bem como em qualquer outro intervalo do ECG em doses até 2,25 mg. Não foram observadas alterações clinicamente significativas na frequência cardíaca, condução auriculoventricular (AV) e repolarização cardíaca.

População pediátrica

Prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia:

A segurança e eficácia de palonossetrom i.v. em doses únicas de 3 µg/kg e 10 µg/kg foi investigada no primeiro estudo clínico em 72 doentes nas seguintes faixas etárias, >28 dias a 23 meses (12 doentes), 2 a 11 anos (31 doentes) e 12 a 17 anos de idade (29 doentes), a receberem quimioterapia altamente ou moderadamente emetogénica. Não foram levantadas questões de segurança com quaisquer dos níveis de dosagem. A variável primária de eficácia era a proporção de doentes com resposta completa (definida como a ausência de episódios eméticos e de medicação de recurso) durante as primeiras 24 horas após o início da administração da quimioterapia. A eficácia após palonossetrom 10 µg/kg em comparação com palonossetrom 3 µg/kg foi de 54,1% e 37,1%, respetivamente.

A eficácia de Aloxi na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em doentes pediátricos oncológicos foi demonstrada num segundo ensaio de referência de não inferioridade que comparou uma perfusão intravenosa única de palonossetrom versus um regime IV com ondansetrom. Um

total de 493 doentes pediátricos com idades entre os 64 dias e os 16,9 anos, a receberem quimioterapia com ação emetogénica moderada (69,2%) ou elevada (30,8%), foram tratados com palonossetrom 10 µg/kg (máximo de 0,75 mg), palonossetrom 20 µg/kg (máximo de 1,5 mg) ou ondansetrom (3 x 0,15 mg/kg, dose máxima total de 32 mg) 30 minutos antes de se iniciar a quimioterapia emetogénica durante o ciclo 1. A maior parte dos doentes em todos os grupos de tratamento já tinham feito tratamento anterior com quimioterapia (78,5%). As quimioterapias emetogénicas administradas incluíram doxorubicina, ciclofosfamida (<1500 mg/m²), ifosfamida, cisplatina, dactinomicina, carboplatina e daunorubicina. Foram administrados corticosteroides adjuvantes, incluindo dexametasona, com a quimioterapia em 55% dos doentes. O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a Resposta Completa na fase aguda do primeiro ciclo de quimioterapia, definida como ausência de vômitos, impulsão para vomitar e medicação de recurso nas primeiras 24 horas após o início da quimioterapia. A eficácia baseou-se na demonstração de não inferioridade do palonossetrom intravenoso em comparação com o ondansetrom intravenoso. Os critérios de não inferioridade eram atingidos se o limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% para a diferença nas taxas de Resposta Completa do palonossetrom intravenoso menos o ondansetrom intravenoso fosse maior do que -15%. Nos grupos do palonossetrom 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetrom, a proporção de doentes com RC_{0-24h} foi de 54,2%; 59,4% e 58,6%. Como o intervalo de confiança de 97,5% (teste de Mantel-Haenszel ajustado em termos de estrato) da diferença na RC_{0-24h} entre o palonossetrom 20 µg/kg e o ondansetrom foi de [-11,7%; 12,4%], a dose de 20 µg/kg de palonossetrom demonstrou não inferioridade em relação ao ondansetrom. Embora este estudo tenha demonstrado que os doentes pediátricos requerem uma dose de palonossetrom superior à dos adultos para prevenir as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, o perfil de segurança é consistente com o perfil estabelecido nos adultos (ver secção 4.8). A informação sobre a farmacocinética é fornecida na secção 5.2.

Prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório:

Foram efetuados dois ensaios pediátricos. A segurança e eficácia de palonossetrom i.v em doses únicas de 1 µg/kg e 3 µg/kg foi comparada no primeiro estudo clínico em 150 doentes nas seguintes faixas etárias, >28 dias a 23 meses (7 doentes), 2 a 11 anos (96 doentes) e 12 a 16 anos de idade (47 doentes) submetidos a cirurgia eletiva. Não foram levantadas questões de segurança em qualquer dos grupos de tratamento. A proporção de doentes sem emese nas primeiras 72 horas do pós-operatório foi semelhante após palonossetrom 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% versus 84%).

O segundo ensaio pediátrico consistiu num estudo multicêntrico, de não inferioridade, de dose única, em dupla ocultação e com dupla simulação, aleatorizado, de grupos paralelos, com controlo ativo, que comparou palonossetrom IV (1 µg/kg, máx 0,075 mg) versus ondansetrom IV. Um total de 670 doentes pediátricos submetidos a cirurgia participaram, com idades entre os 30 dias e os 16,9 anos. O parâmetro de avaliação primário da eficácia, a Resposta Completa (RC: ausência de vômitos, de impulsão para vomitar e de medicação antiemética de recurso) durante as primeiras 24 horas pós-operatório foi atingido em 78,2% dos doentes no grupo do palonossetrom e em 82,7% no grupo do ondansetrom. Dada a margem de não inferioridade pré-especificada de -10%, o intervalo de confiança estatístico de não inferioridade de Mantel-Haenszel ajustado em termos de estrato para a diferença no parâmetro de avaliação primário, resposta completa (RC), foi de [-10,5; 1,7%], como tal, a não inferioridade não foi demonstrada. Não surgiram quaisquer preocupações novas de segurança em nenhum dos grupos de tratamento.

Ver secção 4.2 relativamente à informação sobre uso pediátrico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intravenosa, o declínio inicial nas concentrações plasmáticas é seguido por uma eliminação lenta a partir do organismo com uma semivida de eliminação terminal média de, aproximadamente, 40 horas. A média da concentração plasmática máxima (C_{max}) e a área sob a curva concentração-tempo (AUC_{0-∞}) são, geralmente, proporcionais à dose no intervalo de 0,3 - 90 µg/kg, em voluntários saudáveis e em doentes oncológicos.

Após a administração intravenosa de palonossetrom 0,25 mg em dias alternados no total de 3 doses em 11 doentes com cancro do testículo, o aumento médio (\pm DP) na concentração plasmática entre o Dia 1 e o Dia 5 foi de $42 \pm 34\%$. Após a administração intravenosa de palonossetrom 0,25 mg uma vez ao dia durante 3 dias em 12 voluntários saudáveis, o aumento médio (\pm DP) na concentração plasmática de palonossetrom entre o Dia 1 e o Dia 3 foi de $110 \pm 45\%$.

Simulações de farmacocinética indicam que a exposição total ($AUC_{0-\infty}$) a 0,25 mg de palonossetrom por via intravenosa administrado uma vez ao dia durante 3 dias consecutivos era similar a uma dose única intravenosa de 0,75 mg, apesar de a C_{max} de uma dose única de 0,75 mg ser mais elevada.

Distribuição

O palonossetrom, na dose recomendada, encontra-se amplamente distribuído no organismo com um volume de distribuição de, aproximadamente, 6,9 a 7,9 l/kg. Aproximadamente, 62% de palonossetrom encontra-se ligado a proteínas plasmáticas.

Biotransformação

O palonossetrom é eliminado através de duas vias: aproximadamente 40% é eliminado por via renal e aproximadamente 50% é metabolizado para formar dois metabolitos principais, os quais apresentam atividade antagonista para o recetor 5HT₃ inferior a 1% do palonossetrom. Estudos metabólicos *in vitro* demonstraram que a isoenzima CYP2D6 e, em menor extensão, as isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2 estão envolvidas no metabolismo do palonossetrom. No entanto, os parâmetros de farmacocinética clínica não são significativamente diferentes entre metabolizadores fracos e extensos de substratos da CYP2D6. O palonossetrom não inibe nem induz as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após uma dose intravenosa única de 10 microgramas/kg de [¹⁴C]-palonossetrom, aproximadamente 80% da dose foi recuperada na urina num período de 144 horas, com palonossetrom a representar cerca de 40% da dose administrada, na forma de substância ativa inalterada. Após uma administração intravenosa única em bólus a voluntários saudáveis, a eliminação corporal total de palonossetrom foi de 173 ± 73 ml/min e a depuração renal de 53 ± 29 ml/min. A baixa depuração corporal total e o extenso volume de distribuição resultaram numa semivida de eliminação terminal plasmática de aproximadamente 40 horas. Dez por cento dos doentes apresentam uma semivida de eliminação terminal média superior a 100 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Pessoas idosas

A idade não afeta a farmacocinética de palonossetrom. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos.

Sexo

O sexo dos doentes não afeta a farmacocinética de palonossetrom. Não é necessário qualquer ajuste da dose com base no sexo.

População pediátrica

Foram obtidos dados farmacocinéticos com uma dose única de Aloxi IV a partir de um subconjunto de doentes pediátricos oncológicos (n=280) que receberam 10 μ g/kg ou 20 μ g/kg. Quando a dose foi aumentada de 10 μ g/kg para 20 μ g/kg, observou-se um aumento proporcional à dose da AUC média. Após a perfusão intravenosa de uma dose única de 20 μ g/kg de Aloxi, as concentrações plasmáticas máximas (C_T) comunicadas no final da perfusão de 15 minutos foram extremamente variáveis em todos os grupos etários e observou-se uma tendência para serem inferiores nos doentes com < 6 anos de idade do que em doentes pediátricos mais velhos. A semivida mediana foi de 29,5 horas nos grupos etários em geral e variou entre cerca de 20 a 30 horas em todos os grupos etários após a administração de 20 μ g/kg.

A depuração corporal total (l/h/kg) em doentes com 12 a 17 anos de idade foi similar à que se observou em adultos saudáveis. Não existem diferenças aparentes no volume de distribuição quando expresso como l/kg.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos em doentes pediátricos oncológicos após perfusão intravenosa com Aloxi 20 µg/kg durante 15 min e em doentes adultos oncológicos a receberem doses de palonossetrom de 3 e 10 µg/kg por bolus intravenoso.

	Doentes pediátricos oncológicos ^a				Doentes adultos oncológicos ^b	
	<2 anos	2 a <6 anos	6 a <12 anos	12 a <17 anos	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} , horas	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
Depuração ^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)
Volume de distribuição ^{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 Parâmetros PK expressos em média geométrica (CV) exceto para a T_{1/2} que é apresentada como mediana.

^b Parâmetros PK expressos em média aritmética (DP).

^c A depuração e o volume de distribuição nos doentes pediátricos foram calculados com ajuste do peso para os grupos de dose de 10 µg/kg e 20 µg/kg combinados. Nos adultos, são indicados níveis de dose diferentes na coluna do título.

^d O V_{ss} é comunicado para os doentes pediátricos oncológicos, enquanto que o V_z é comunicado para os doentes adultos oncológicos.

Compromisso renal

O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos de palonossetrom. O compromisso renal grave reduz a depuração renal, no entanto, a eliminação corporal total nestes doentes é semelhante à de voluntários saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste na dosagem em doentes com insuficiência renal. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos relativamente a doentes sujeitos a hemodiálise.

Compromisso hepático

O compromisso hepático não afeta significativamente a eliminação corporal total de palonossetrom em comparação com voluntários saudáveis. Apesar de a semivida de eliminação terminal e a exposição sistémica média do palonossetrom estarem aumentadas em indivíduos com compromisso hepático grave, não é requerida uma redução na dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Estudos não-clínicos indicam que palonossetrom, apenas para concentrações muito elevadas, pode bloquear canais iônicos envolvidos na despolarização e na repolarização ventriculares e prolongar a duração do potencial de ação.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados de estudos animais sobre a transferência placentária (ver secção 4.6).

Palonossetrom não é mutagénico. Doses elevadas de palonossetrom (cada dose correspondendo a pelo menos 30 vezes a exposição terapêutica humana) administradas diariamente durante dois anos provocaram um aumento na frequência de tumores hepáticos, de neoplasias endócrinas (na tiroide, hipófise, pâncreas, medula suprarrenal) e de tumores da pele em ratos mas não em ratinhos. Os mecanismos subjacentes não são completamente compreendidos, mas tendo em conta as elevadas doses utilizadas e uma vez que Aloxi se destina a uma única administração no ser humano, estas observações não são consideradas relevantes para a utilização clínica do medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Edetato de dissódio
Citrato de sódio
Ácido cítrico mono-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Após a abertura do frasco para injetáveis, utilizar imediatamente e eliminar qualquer solução não utilizada.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro Tipo I com tampa em borracha de clorobutilo siliconizada e selo em alumínio.

Disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis contendo 5 ml de solução.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Apenas para utilização única, qualquer solução não utilizada deve ser inutilizada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/306/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 2005
Data da última renovação: 23 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aloxi 500 microgramas cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 500 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Excipiente(s):

Cada cápsula contém 7 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsulas de gelatina mole de cor bege clara, opacas, de forma redonda a oval, lisas, contendo uma solução límpida de cor amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aloxi é indicado em adultos na prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia oncológica com moderada ação emetogénica.

4.2 Posologia e modo de administração

Aloxi só deve ser utilizado apenas antes da administração da quimioterapia.

Posologia

Adultos

500 microgramas de palonossetrom administrados por via oral aproximadamente uma hora antes do início da quimioterapia.

Pessoas idosas

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Aloxi em crianças não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal.

Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com doença renal em fase terminal sujeitos a hemodiálise.

Modo de administração

Via oral.

Aloxi pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a administração. Foram notificados dois casos de obstipação com fecaloma, associados a palonossetrom 750 microgramas, que necessitaram de hospitalização.

Para todos os níveis de dosagem testados, palonossetrom não induziu um prolongamento clinicamente relevante no intervalo QT corrigido (QTc). Foi realizado um estudo específico exaustivo sobre o valor de QT/QTc em voluntários saudáveis, com o objetivo de recolher dados definitivos demonstrativos do efeito de palonossetrom sobre o valor de QT/QTc. (ver secção 5.1).

No entanto, tal como com outros antagonistas 5-HT₃, deve ter-se precaução na utilização de palonossetrom em doentes que têm ou é provável que venham a desenvolver um prolongamento do intervalo QT. Estas situações incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento do intervalo QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, perturbações da condução e em doentes em tratamento com antiarrítmicos ou com outros medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT ou anomalias eletrolíticas. A hipocaliemia e a hipomagnesiemia devem ser corrigidas antes da administração de um antagonista da 5-HT₃.

Foram feitas notificações de síndrome serotoninérgica com a utilização de antagonistas da 5-HT₃ isolados ou em associação com outros medicamentos serotoninérgicos [incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN)]. Aconselha-se a observação adequada de doentes com sintomas semelhantes aos da síndrome serotoninérgica.

Aloxi não deve ser utilizado para prevenir ou tratar náuseas e vômitos nos dias que se seguem à administração da quimioterapia a não ser em associação com outra administração de quimioterapia.

Aloxi contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. As cápsulas de Aloxi podem também conter vestígios de lecitina derivados de soja. Por este motivo, doentes com hipersensibilidade conhecida ao amendoim ou à soja, devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais de reação alérgica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Palonossetrom é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP2D6, com uma contribuição menor das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos *in vitro*, palonossetrom não demonstrou inibir nem induzir as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes.

Medicamentos quimioterapêuticos

Em estudos pré-clínicos, palonossetrom não demonstrou inibir a atividade antitumoral dos cinco agentes quimioterapêuticos testados (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina e mitomicina C).

Metoclopramida

Num estudo clínico, não foi demonstrada qualquer interação farmacocinética significativa entre uma única dose intravenosa de palonossetrom e a concentração no estado estacionário de metoclopramida oral, um inibidor da CYP2D6.

Indutores e inibidores da CYP2D6

Numa análise farmacocinética populacional, demonstrou-se não haver qualquer efeito significativo na depuração de palonossetrom quando este era coadministrado com indutores (dexametasona e rifampicina) e inibidores (incluindo amiodarona, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina ou terbinafina) da CYP2D6.

Corticosteroides

Palonossetrom tem sido administrado em segurança com corticosteroides.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ex., ISRS e IRSN)

Foram feitas notificações de síndrome serotoninérgica após a utilização concomitante de antagonistas da 5-HT₃ e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS e IRSN).

Outros medicamentos

Palonossetrom tem sido administrado em segurança com medicamentos analgésicos, antieméticos/antivertiginosos, antiespasmódicos e anticolinérgicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita ao palonossetrom não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados relativos a estudos animais sobre a transferência placentária (ver secção 5.3). Não existe experiência com palonossetrom durante a gravidez humana. Portanto, palonossetrom não deve ser utilizado em mulheres grávidas a não ser que tal seja considerado essencial pelo médico.

Amamentação

Uma vez que não existem dados relativos à excreção de palonossetrom no leite materno, o aleitamento deve ser interrompido durante a terapêutica.

Fertilidade

Não existem dados relativos ao efeito do palonossetrom na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Uma vez que o palonossetrom pode induzir tonturas, sonolência ou cansaço, os doentes devem ser advertidos relativamente à condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos, com uma dose de 500 microgramas (total de 161 doentes), a reação adversa observada com maior frequência, e pelo menos possivelmente relacionada com Aloxi, foi cefaleia (3,7 %).

Nos estudos clínicos, foram observadas as seguintes reações adversas (RAs) possível ou provavelmente relacionadas com Aloxi. Estas foram classificadas como frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Classes de sistema de órgãos	RAs frequentes	RAs pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	
Afeções oculares		Inchaço dos olhos
Cardiopatias		Bloqueio auriculoventricular do 1º grau, bloqueio auriculoventricular do 2º grau
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia
Doenças gastrointestinais		Obstipação, náuseas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina no sangue

Na pós-comercialização da solução injetável de palonossetrom por via intravenosa, ocorreram casos muito raros ($< 1/10.000$) de reações de hipersensibilidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

Foram utilizadas doses até 6 mg em ensaios clínicos. O grupo de dosagem mais elevada apresentou uma incidência de reações adversas semelhante quando comparado com os outros grupos de dosagem, não tendo sido observados efeitos dose-resposta. Na eventualidade improvável de ocorrer uma sobredosagem com Aloxi, esta deve ser controlada com cuidados de suporte. Não foram realizados estudos de diálise, no entanto, devido ao seu extenso volume de distribuição, é improvável que a diálise seja um tratamento eficaz para uma sobredosagem com Aloxi.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, antagonistas da serotonina (5HT₃). Código ATC: A04AA05

Palonossetrom é um antagonista seletivo com elevada afinidade para o recetor 5HT₃. Num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlo ativo englobando 635 doentes destinados a receber quimioterapia moderadamente emetogénica, uma dose única de 250, 500, ou 750 microgramas de palonossetrom cápsulas por via oral administrado uma hora antes da quimioterapia moderadamente emetogénica foi comparada a uma dose única de 250 microgramas de Aloxi por via intravenosa administrado 30 minutos antes da quimioterapia. Os doentes foram alocados aleatoriamente para a dexametasona ou placebo para além da terapêutica que lhes tinha sido atribuída. A maioria dos doentes do

estudo eram do sexo feminino (73 %), brancos (69 %), e sem tratamento quimioterapêutico prévio (59 %). A atividade antiemética foi observada das 0 às 24 horas, das 24 às 120 horas e das 0 às 120 horas. A eficácia foi baseada na demonstração de não-inferioridade das doses de palonossetrom oral em relação à formulação aprovada para via intravenosa. Os critérios de não-inferioridade eram considerados como estabelecidos se a margem inferior do intervalo de confiança bilateral a 98,3% para a diferença nas taxas de resposta total para a dose de palonossetrom oral menos a formulação intravenosa aprovada fosse maior do que -15 %. A margem de não-inferioridade foi de 15 %.

Tal como indicado na Tabela 1, as cápsulas orais de Aloxi 500 microgramas demonstraram não-inferioridade em relação ao comparador ativo nos intervalos das 0 às 24 horas e das 0 às 120 horas. No entanto, no período das 24 às 120 horas a não-inferioridade não foi demonstrada.

Apesar de não se ter demonstrado a eficácia comparativa de palonossetrom em ciclos múltiplos, em ensaios clínicos controlados, 217 doentes foram recrutados para um estudo de segurança multicêntrico aberto e foram tratados com palonossetrom cápsulas de 750 microgramas durante um máximo de 4 ciclos de quimioterapia num total de 654 ciclos de quimioterapia. Aproximadamente 74 % dos doentes receberam também uma dose única oral ou intravenosa de dexametasona 30 minutos antes da quimioterapia. A Resposta Completa não foi formalmente avaliada durante a administração em ciclos repetidos. No entanto, e em geral, o efeito antiemético para o intervalo 0-24 horas foi similar ao longo dos ciclos repetidos consecutivos e os parâmetros globais de segurança mantiveram-se durante todos os ciclos.

Tabela 1: Proporção de doentes^a que responderam por grupo e por fase de tratamento

	Aloxi Oral 500 microgramas (n=160)	Aloxi Intravenoso 250 microgramas (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Resposta completa (sem emese e sem medicação de recurso)				IC de 98,3 %^b
0 – 24 horas	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24 – 120 horas	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0 – 120 horas	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
Controlo completo (resposta completa e não mais do que náusea ligeira)				valor de p^c
0 – 24 horas	74,4	68,5	5,9	NS
24 – 120 horas	56,3	62,3	-6,0	NS
0 – 120 horas	52,5	56,2	-3,7	NS
Sem náuseas (Escala de Likert)				valor de p^c
0 – 24 horas	58,8	57,4	1,4	NS
24 – 120 horas	49,4	47,5	1,9	NS
0 – 120 horas	45,6	42,6	3,0	NS

^a Coorte designada com “intenção de tratar”

^b O estudo foi projetado para demonstrar não-inferioridade. Um limite inferior maior do que -15 % demonstra não inferioridade entre Aloxi oral e o comparador Aloxi intravenoso.

^c Teste de Qui-quadrado. Níveis de significância para α 0,0167 (ajustado para comparações múltiplas).

Em estudos não-clínicos, palonossetrom demonstrou possuir a capacidade de bloquear os canais iónicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e de prolongar a duração do potencial de ação. O efeito de palonossetrom no intervalo QTc foi avaliado num ensaio aleatorizado, paralelo, em dupla ocultação, controlado com placebo e ativo (moxifloxacina) em homens e mulheres adultos. O objetivo foi

o de avaliar os efeitos sobre o ECG de palonossetrom administrado por via IV em doses únicas de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg em 221 indivíduos saudáveis. O estudo não demonstrou qualquer efeito na duração do intervalo QT/QTc bem como em qualquer outro intervalo do ECG em doses até 2,25 mg. Não foram observadas alterações clinicamente significativas na frequência cardíaca, condução auriculoventricular (AV) e repolarização cardíaca.

População pediátrica

Prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia:

A segurança e eficácia de palonossetrom i.v. em doses únicas de 3 µg/kg e 10 µg/kg foi investigada no primeiro estudo clínico em 72 doentes nas seguintes faixas etárias, >28 dias a 23 meses (12 doentes), 2 a 11 anos (31 doentes) e 12 a 17 anos de idade (29 doentes), a receberem quimioterapia altamente ou moderadamente emetogénica. Não foram levantadas questões de segurança com quaisquer dos níveis de dosagem. A variável primária de eficácia era a proporção de doentes com resposta completa (definida como a ausência de episódios eméticos e de medicação de recurso) durante as primeiras 24 horas após o início da administração da quimioterapia. A eficácia após palonossetrom 10 µg/kg em comparação com palonossetrom 3 µg/kg foi de 54,1% e 37,1%, respetivamente.

A eficácia de Aloxi na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em doentes pediátricos oncológicos foi demonstrada num segundo ensaio de referência de não inferioridade que comparou uma perfusão intravenosa única de palonossetrom versus um regime IV com ondansetrom. Um total de 493 doentes pediátricos com idades entre os 64 dias e os 16,9 anos, a receberem quimioterapia com ação emetogénica moderada (69,2%) ou elevada (30,8%), foram tratados com palonossetrom 10 µg/kg (máximo de 0,75 mg), palonossetrom 20 µg/kg (máximo de 1,5 mg) ou ondansetrom (3 x 0,15 mg/kg, dose máxima total de 32 mg) 30 minutos antes de se iniciar a quimioterapia emetogénica durante o ciclo 1. A maior parte dos doentes em todos os grupos de tratamento já tinham feito tratamento anterior com quimioterapia (78,5%). As quimioterapias emetogénicas administradas incluíram doxorrubicina, ciclofosfamida (<1500 mg/m²), ifosfamida, cisplatina, dactinomicina, carboplatina e daunorrubicina. Foram administrados corticosteroides adjuvantes, incluindo dexametasona, com a quimioterapia em 55% dos doentes. O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a Resposta Completa na fase aguda do primeiro ciclo de quimioterapia, definida como ausência de vômitos, impulsão para vomitar e medicação de recurso nas primeiras 24 horas após o início da quimioterapia. A eficácia baseou-se na demonstração de não inferioridade do palonossetrom intravenoso em comparação com o ondansetrom intravenoso. Os critérios de não inferioridade eram atingidos se o limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% para a diferença nas taxas de Resposta Completa do palonossetrom intravenoso menos o ondansetrom intravenoso fosse maior do que -15%. Nos grupos do palonossetrom 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetrom, a proporção de doentes com RC_{0-24h} foi de 54,2%; 59,4% e 58,6%. Como o intervalo de confiança de 97,5% (teste de Mantel-Haenszel ajustado em termos de estrato) da diferença na RC_{0-24h} entre o palonossetrom 20 µg/kg e o ondansetrom foi de [-11,7%; 12,4%], a dose de 20 µg/kg de palonossetrom demonstrou não inferioridade em relação ao ondansetrom. Embora este estudo tenha demonstrado que os doentes pediátricos requerem uma dose de palonossetrom superior à dos adultos para prevenir as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, o perfil de segurança é consistente com o perfil estabelecido nos adultos (ver secção 4.8). A informação sobre a farmacocinética é fornecida na secção 5.2.

Prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório:

Foram efetuados dois ensaios pediátricos. A segurança e eficácia de palonossetrom i.v em doses únicas de 1 µg/kg e 3 µg/kg foi comparada no primeiro estudo clínico em 150 doentes nas seguintes faixas etárias, >28 dias a 23 meses (7 doentes), 2 a 11 anos (96 doentes) e 12 a 16 anos de idade (47 doentes) submetidos a cirurgia eletiva. Não foram levantadas questões de segurança em qualquer dos grupos de tratamento. A proporção de doentes sem emese nas primeiras 72 horas do pós-operatório foi semelhante após palonossetrom 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% versus 84%).

O segundo ensaio pediátrico consistiu num estudo multicêntrico, de não inferioridade, de dose única, em dupla ocultação e com dupla simulação, aleatorizado, de grupos paralelos, com controlo ativo, que comparou palonossetrom IV (1 µg/kg, máx 0,075 mg) versus ondansetrom IV. Um total de 670 doentes

pediátricos submetidos a cirurgia participaram, com idades entre os 30 dias e os 16,9 anos. O parâmetro de avaliação primário da eficácia, a Resposta Completa (RC: ausência de vômitos, de impulsão para vomitar e de medicação antiemética de recurso) durante as primeiras 24 horas pós-operatório foi atingido em 78,2% dos doentes no grupo do palonossetrom e em 82,7% no grupo do ondansetrom. Dada a margem de não inferioridade pré-especificada de -10%, o intervalo de confiança estatístico de não inferioridade de Mantel-Haenszel ajustado em termos de estrato para a diferença no parâmetro de avaliação primário, resposta completa (RC), foi de [-10,5; 1,7%], como tal, a não inferioridade não foi demonstrada. Não surgiram quaisquer preocupações novas de segurança em nenhum dos grupos de tratamento.

Ver secção 4.2 relativamente à informação sobre uso pediátrico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, palonossetrom é bem absorvido atingindo uma biodisponibilidade absoluta de 97%. Após doses orais únicas utilizando uma solução tamponada, as médias das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e a área sob a curva concentração-tempo ($AUC_{0-\infty}$) de palonossetrom demonstraram ser proporcionais à dose no intervalo de 3,0 a 80 µg/kg, em indivíduos saudáveis.

Em 36 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino aos quais foi administrada uma dose única oral de palonossetrom cápsulas 500 microgramas, a concentração plasmática máxima de palonossetrom (C_{max}) foi de $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (média \pm DP) e o tempo até à concentração máxima (T_{max}) foi de $5,1 \pm 1,7$ horas. Nos indivíduos do sexo feminino (n=18), a AUC média foi 35 % mais elevada e a C_{max} média foi 26 % superior em comparação com os indivíduos do sexo masculino (n=18).

Em 12 doentes oncológicos aos quais se administrou uma dose oral única de palonossetrom cápsulas de 500 microgramas uma hora antes da quimioterapia, a C_{max} foi de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml e a T_{max} foi de $5,1 \pm 5,9$ horas. A AUC foi 30 % superior nos doentes oncológicos em comparação com os indivíduos saudáveis.

Uma refeição rica em gorduras não afetou a C_{max} e a AUC do palonossetrom oral. Desta forma, as cápsulas de Aloxi podem ser tomadas sem levar em conta as refeições.

Distribuição

Palonossetrom, na dose recomendada, encontra-se amplamente distribuído no organismo com um volume de distribuição de, aproximadamente, 6,9 a 7,9 l/kg. Aproximadamente, 62 % de palonossetrom liga-se às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Palonossetrom é eliminado através de duas vias, aproximadamente 40 % é eliminado por via renal e aproximadamente 50 % é metabolizado para formar dois metabolitos principais, os quais apresentam atividade antagonista para o recetor 5HT₃ inferior a 1 % do palonossetrom. Estudos metabólicos *in vitro* demonstraram que a isoenzima CYP2D6 e, em menor extensão, as isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2 estão envolvidas no metabolismo de palonossetrom. No entanto, os parâmetros de farmacocinética clínica não são significativamente diferentes entre metabolizadores fracos e extensos de substratos da CYP2D6. Palonossetrom não inibe nem induz as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de 750 microgramas de [¹⁴C]-palonossetrom a seis indivíduos saudáveis, 85 % a 93 % da radioatividade total foi excretada na urina e 5 % a 8 % foi eliminada nas fezes. A quantidade de palonossetrom não metabolizado excretado na urina representava cerca de 40 % da dose administrada. Em indivíduos saudáveis aos quais se administrou palonossetrom cápsulas de 500 microgramas, a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) de palonossetrom foi de 37 ± 12 horas (média \pm DP) e em doentes oncológicos a $t_{1/2}$ foi de 48 ± 19 horas. Após uma dose única de aproximadamente

0,75 mg de palonossetrom por via intravenosa, a depuração corporal total de palonossetrom em indivíduos saudáveis foi de 160 ± 35 ml/h/kg (média \pm DP) e a depuração renal de $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Farmacocinética em populações especiais

Pessoas idosas

A idade não afeta a farmacocinética de palonossetrom. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos.

Sexo

O sexo dos doentes não afeta a farmacocinética de palonossetrom. Não é necessário qualquer ajuste da dose com base no sexo.

População pediátrica

Foram obtidos dados farmacocinéticos com uma dose única de Aloxi IV a partir de um subconjunto de doentes pediátricos oncológicos (n=280) que receberam 10 μ g/kg ou 20 μ g/kg. Quando a dose foi aumentada de 10 μ g/kg para 20 μ g/kg, observou-se um aumento proporcional à dose da AUC média. Após a perfusão intravenosa de uma dose única de 20 μ g/kg de Aloxi, as concentrações plasmáticas máximas (C_T) comunicadas no final da perfusão de 15 minutos foram extremamente variáveis em todos os grupos etários e observou-se uma tendência para serem inferiores nos doentes com < 6 anos de idade do que em doentes pediátricos mais velhos. A semivida mediana foi de 29,5 horas nos grupos etários em geral e variou entre cerca de 20 a 30 horas em todos os grupos etários após a administração de 20 μ g/kg.

A depuração corporal total (l/h/kg) em doentes com 12 a 17 anos de idade foi similar à que se observou em adultos saudáveis. Não existem diferenças aparentes no volume de distribuição quando expresso como l/kg.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos em doentes pediátricos oncológicos após perfusão intravenosa com Aloxi 20 μ g/kg durante 15 min e em doentes adultos oncológicos a receberem doses de palonossetrom de 3 e 10 μ g/kg por bolus intravenoso.

	Doentes pediátricos oncológicos ^a				Doentes adultos oncológicos ^b	
	<2 anos	2 a <6 anos	6 a <12 anos	12 a <17 anos	3,0 μ g/kg	10 μ g/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h· μ 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 _{1/2} , horas	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
Depuração ^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)
Volume de distribuição ^{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 Parâmetros PK expressos em média geométrica (CV) exceto para a T_{1/2} que é apresentada como mediana.

^b Parâmetros PK expressos em média aritmética (DP).

^c A depuração e o volume de distribuição nos doentes pediátricos foram calculados com ajuste do peso para os grupos de dose de 10 µg/kg e 20 µg/kg combinados. Nos adultos, são indicados níveis de dose diferentes na coluna do título.

^d O V_{ss} é comunicado para os doentes pediátricos oncológicos, enquanto que o V_z é comunicado para os doentes adultos oncológicos.

Compromisso renal

O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos de palonossetrom. O compromisso renal grave reduz a depuração renal, no entanto, a eliminação corporal total nestes doentes é semelhante à de indivíduos saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste na dose em doentes com insuficiência renal. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos relativamente a doentes sujeitos a hemodiálise.

Compromisso hepático

O compromisso hepático não afeta significativamente a eliminação corporal total de palonossetrom em comparação com indivíduos saudáveis. Apesar de a semivida de eliminação terminal e a exposição sistémica média do palonossetrom estarem aumentadas em indivíduos com compromisso hepático grave, não é requerida uma redução na dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Estudos não-clínicos indicam que palonossetrom, apenas para concentrações muito elevadas, pode bloquear canais iónicos envolvidos na despolarização e na repolarização ventriculares e prolongar a duração do potencial de ação.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados de estudos animais sobre a transferência placentária (ver secção 4.6).

Palonossetrom não é mutagénico. Doses elevadas de palonossetrom (cada dose correspondendo a pelo menos 15 vezes a exposição terapêutica humana) administradas diariamente durante dois anos provocaram um aumento na frequência de tumores hepáticos, de neoplasias endócrinas (na tiroide, hipófise, pâncreas, medula suprarrenal) e de tumores da pele em ratos mas não em ratinhos. Os mecanismos subjacentes não são completamente compreendidos, mas tendo em conta as elevadas doses utilizadas e uma vez que Aloxi se destina a uma única administração no ser humano, estas observações não são consideradas relevantes para a utilização clínica do medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Monocaprilocaproato de glicerol (tipo I)

Oleato de poliglicerol

Glicerol

Água purificada

Butil-hidroxianisol

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Sorbitol
Glicerol
Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo contendo uma ou cinco cápsulas moles.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 2005
Data da última renovação: 23 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Aloxi solução injetável: Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

Aloxi cápsulas moles: Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EM CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aloxi 250 microgramas solução injetável
Palonossetrom (na forma de cloridrato)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 50 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).
Cada frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 250 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também manitol, edetato de dissódio, citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis de 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa
Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/306/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Aloxi 250 microgramas solução injetável
Palonossetrom
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EM CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aloxi 500 microgramas cápsulas moles
Palonossetrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 500 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também sorbitol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 cápsula mole
5 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aloxi 500 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aloxi 500 microgramas cápsulas moles
Palonossetrom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aloxi 250 microgramas solução injetável Palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado o medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aloxi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Aloxi
3. Como lhe será administrado Aloxi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aloxi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aloxi e para que é utilizado

Aloxi contém a substância ativa palonossetrom. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados “antagonistas da serotonina (5HT₃)”.

Aloxi é utilizado em adultos, adolescentes e crianças com mais de um mês de idade, para ajudar a impedir que se sinta enjoado ou tenha vômitos (náuseas e vômitos) quando está a ser submetido a tratamentos para o cancro chamados quimioterapia.

Atua através do bloqueio da ação de um composto químico chamado serotonina, a qual pode fazer com que se sinta enjoado ou que vomite.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Aloxi

Não tome Aloxi se:

- tem alergia ao palonossetrom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não lhe será administrado Aloxi se qualquer um dos acima referidos se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Aloxi se:

- sofrer de um bloqueio do intestino ou se tiver tido obstipação (prisão de ventre) repetida no passado
- já teve problemas de coração ou se existem problemas de coração na sua família, como por exemplo, alterações do batimento do coração (“prolongamento do intervalo QT”)
- tem um desequilíbrio de certos minerais no seu sangue que não foi tratado - como o potássio e o magnésio.

Se qualquer um dos acima referidos se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Aloxi.

Outros medicamentos e Aloxi

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe-os, especialmente se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

Medicamentos para a depressão ou ansiedade

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos para a depressão ou para a ansiedade, incluindo:

- medicamentos chamados ISRS (“inibidores seletivos da recaptção da serotonina”) como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram
- medicamentos chamados IRSN (“inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina”) como a venlafaxina, duloxetina (podem levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica e devem ser utilizados com precaução).

Medicamentos que podem afetar o batimento do seu coração

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos que afetam o batimento do seu coração; isto porque eles podem causar problemas relacionados com o batimento do coração quando tomados com Aloxi. Estes incluem:

- medicamentos para problemas do coração como a amiodarona, nicardipina, quinidina
 - medicamentos para infeções como a moxifloxacina, eritromicina
 - medicamentos para problemas graves de saúde mental, como o haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina
 - um medicamento para os enjoos ou vômitos (náuseas e vômitos) chamado domperidona.
- Se qualquer um dos acima referidos se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Aloxi; isto porque estes medicamentos podem causar problemas relacionados com o batimento do coração quando tomados com Aloxi.

Gravidez

Se está grávida ou se pensa estar grávida, o seu médico não lhe administrará Aloxi a menos que tal seja claramente necessário. Isto porque não se sabe se Aloxi pode ser nocivo para o bebé.

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Amamentação

Não se sabe se Aloxi passa para o leite materno.

Se estiver a amamentar consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se tonto ou cansado depois de lhe ser administrado este medicamento. Caso isto aconteça, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Aloxi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como lhe será administrado Aloxi

Aloxi é administrado normalmente por um médico ou enfermeiro.

- O medicamento ser-lhe-á administrado cerca de 30 minutos antes do início da quimioterapia.

Adultos

- A dose recomendada de Aloxi é de 250 microgramas.

- Esta é administrada na forma de uma injeção numa veia.

Crianças e pessoas jovens (com 1 mês a 17 anos de idade)

- O médico calculará a dose correta com base no peso corporal.
- A dose máxima é de 1500 microgramas.
- Aloxi será administrado na forma de um gota-a-gota (uma perfusão lenta numa veia).

Não é recomendado que lhe seja administrado Aloxi nos dias que se seguem à quimioterapia, a menos que vá ser submetido a outro ciclo de quimioterapia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento:

Efeitos secundários graves

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

- reação alérgica - os sinais podem incluir inchaço dos lábios, face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou colapso; uma erupção na pele com pápulas e comichão (urticária). Esta é muito rara e pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos efeitos secundários graves acima indicados.

Outros efeitos secundários

Informe o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

Adultos

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- dores de cabeça, tonturas,
- prisão de ventre, diarreia.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- alteração da cor da veia e aumento da largura das veias
- sensação de estar mais alegre do que é habitual ou sensação de ansiedade
- sonolência ou dificuldade em adormecer
- diminuição ou perda de apetite
- fraqueza, sensação de cansaço, febre ou sintomas do tipo da gripe
- sensações de dormência, ardor, picadas ou formigueiros na pele
- erupção cutânea com comichão
- perturbação da visão ou irritação dos olhos
- enjoo provocado pelo movimento
- sensação de ouvir campainhas no ouvido
- soluços, gases (flatulência), boca seca ou indigestão
- dor abdominal (estômago)
- dificuldade em urinar
- dores nas articulações.
-

Informe o seu médico se detetar qualquer um dos efeitos secundários acima indicados.

Efeitos secundários pouco frequentes observados em testes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- tensão arterial elevada ou baixa
- frequência cardíaca anormal ou insuficiente fluxo sanguíneo para o coração
- níveis de potássio no sangue anormalmente elevados ou baixos
- níveis elevados de açúcar no sangue ou açúcar na urina
- níveis baixos de cálcio no sangue
- níveis elevados do pigmento bilirrubina no sangue
- níveis elevados de certas enzimas hepáticas
- alterações no ECG (eletrocardiograma) (“prolongamento do intervalo QT”)

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas

- Ardor, dor ou vermelhidão no local de injeção

Crianças e pessoas jovens

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- dores de cabeça.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- tonturas
- movimentos involuntários anormais
- batimento cardíaco anormal
- tosse ou falta de ar
- nariz a sangrar
- erupção na pele com comichão ou urticária
- febre
- dor no local de perfusão.

Informe o seu médico se detetar qualquer um dos efeitos secundários acima indicados.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aloxi

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior após ‘EXP’. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Apenas para utilização única, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aloxi

- A substância ativa é o palonossetrom (na forma de cloridrato). Cada ml de solução contém 50 microgramas de palonossetrom. Cada frasco para injetáveis com 5 ml de solução contém 250 microgramas de palonossetrom.
- Os outros componentes são manitol, edetato de dissódio, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Qual o aspeto de Aloxi e conteúdo da embalagem

Aloxi solução injetável é uma solução límpida, incolor e é fornecida numa embalagem com um frasco para injetáveis de vidro Tipo I, com tampa em borracha de clorobutilo siliconizada e selo em alumínio, contendo 5 ml da solução. Cada frasco para injetáveis contém uma dose.

Disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis contendo 5 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o doente

Aloxi 500 microgramas cápsulas moles Palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Aloxi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Aloxi
3. Como tomar Aloxi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aloxi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aloxi e para que é utilizado

Aloxi contém a substância ativa palonossetrom. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados “antagonistas da serotonina (5HT₃)”.

Aloxi é utilizado em adultos para ajudar a impedir que se sinta enjoado ou tenha vómitos (náuseas e vómitos) quando está a ser submetido a tratamentos para o cancro chamados quimioterapia.

Atua através do bloqueio da ação de um composto químico chamado serotonina, a qual pode fazer com que se sinta enjoado ou que vomite.

2. O que precisa de saber antes de tomar Aloxi

Não tome Aloxi se:

- tem alergia ao palonossetrom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não tome Aloxi se qualquer um dos acima referidos se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Aloxi se:

- sofrer de um bloqueio do intestino ou se tiver tido obstipação (prisão de ventre) repetida no passado.
- já teve problemas de coração ou se existem problemas de coração na sua família, como por exemplo, alterações do batimento do coração (“prolongamento do intervalo QT”).
- tem um desequilíbrio de certos minerais no seu sangue que não foi tratado - como o potássio e o magnésio.

Crianças

Não administre este medicamento a crianças.

Outros medicamentos e Aloxi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe-os, especialmente se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

Medicamentos para a depressão ou ansiedade

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar quaisquer medicamentos para a depressão ou para a ansiedade, incluindo:

- medicamentos chamados ISRS (“inibidores seletivos da recaptção da serotonina”) como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram
- medicamentos chamados IRSN (“inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina”) como a venlafaxina, duloxetina (podem levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica e devem ser utilizados com precaução).

Se qualquer um dos acima referidos se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Aloxi.

Medicamentos que podem afetar o batimento do seu coração

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar quaisquer medicamentos que afetam o batimento do seu coração; isto porque eles podem causar problemas relacionados com o batimento do coração quando tomados com Aloxi. Estes incluem:

- medicamentos para problemas do coração como a amiodarona, nicardipina, quinidina
- medicamentos para infeções como a moxifloxacina, eritromicina
- medicamentos para problemas graves de saúde mental, como o haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina
- um medicamento para os enjoos ou vômitos (náuseas e vômitos) chamado domperidona.

Se qualquer um dos acima referidos se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Aloxi.

Gravidez

Se está grávida ou pensa estar grávida, o seu médico não utilizará Aloxi a menos que tal seja claramente necessário. Isto porque não se sabe se Aloxi pode ser nocivo para o bebé.

Se está grávida ou pensa estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Amamentação

Não se sabe se Aloxi passa para o leite materno.

Se estiver a amamentar consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se tonto ou cansado depois de tomar este medicamento. Caso isto aconteça, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Aloxi contém sorbitol e pode conter vestígios de soja

Este medicamento contém 7 mg de sorbitol (um tipo de açúcar) em cada cápsula. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Aloxi pode conter vestígios de lecitina, derivados de soja. Se for alérgico ao amendoim ou à soja, não tome este medicamento. Consulte imediatamente o seu médico se detetar quaisquer sinais de uma reação alérgica. Os sinais podem incluir inchaço dos lábios, face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou colapso. Pode ainda notar uma erupção cutânea saliente, com comichão (urticária).

3. Como tomar Aloxi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é de uma cápsula (500 microgramas).
- Normalmente tomará as cápsulas cerca de 60 minutos antes do início da sua quimioterapia.
- Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

Não é recomendado que tome Aloxi nos dias que se seguem à quimioterapia, a menos que vá ser submetido a outro ciclo de quimioterapia.

Se tomar mais Aloxi do que deveria

Se pensa que pode ter tomado mais do que deveria, informe imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Aloxi

É pouco provável que se esqueça de tomar este medicamento. No entanto, se pensa que se esqueceu de tomar a sua dose, informe imediatamente o seu médico.

Se parar de tomar Aloxi

Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico. Se decidir não tomar Aloxi (ou outros medicamentos similares), é provável que a quimioterapia o faça sentir-se enjoado ou ter vômitos (náuseas e vômitos).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento:

Efeitos secundários graves

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

- reação alérgica - os sinais podem incluir inchaço dos lábios, face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou colapso; uma erupção na pele com pápulas e comichão (urticária). Esta é muito rara: pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos efeitos secundários graves acima indicados.

Outros efeitos secundários

Informe o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- dores de cabeça.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- dificuldade em dormir
- falta de ar
- inchaço dos olhos
- impulsos elétricos cardíacos anormais
- prisão de ventre
- sensação de enjoo (náuseas)

- níveis elevados do pigmento bilirrubina (um marcador para problemas do fígado) no sangue
- dor muscular.

Informe o seu médico se detetar qualquer um dos efeitos secundários acima indicados.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aloxi

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no *blister* e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aloxi

- A substância ativa é o palonossetrom. Cada cápsula contém 500 microgramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).
- Os outros componentes são monocaprilocaproato de glicerol (tipo I), oleato de poliglicerol, glicerol, água purificada, butil-hidroxianisol, gelatina, sorbitol, dióxido de titânio.

Qual o aspeto de Aloxi e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles de Aloxi 500 microgramas são cápsulas moles de cor bege clara, opacas, de forma redonda a oval, lisas, contendo uma solução límpida de cor amarelada. São fornecidas em *blisters* de poliamida/alumínio/PVC contendo uma ou cinco cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>