

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palonossetrom Accord 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, incolor e praticamente isenta de partículas, pH: 3,0 a 3,9, osmolaridade 260-320 mOsm/L.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Palonossetrom Accord 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.

Palonossetrom Accord 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

Palonossetrom Accord 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. Palonossetrom Accord deve ser administrado durante um período de 30 segundos.

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

População idosa

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos idosos.

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.

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

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

Prolongamento do intervalo QT

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.

Interferência com medicamentos serotoninérgicos

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.

Outros

Uma vez que o palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito do intestino grosso, os doentes com história de obstipação ou sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a

administração. Foram notificados dois casos de obstipação com impactação fecal que requer hospitalização em associação com palonossetrom 750 microgramas.

Palonossetrom Accord 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.

Excipientes

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, cloropromazina, 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

Resumo do perfil de segurança

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 palonossetrom, foram cefaleias (9%) e obstipação (5%).

Lista tabelada das reações adversas

Nos estudos clínicos, foram observadas as seguintes reações adversas medicamentosas (RAMs) possível ou provavelmente relacionadas com palonossetrom. Estas RAMs 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	RAMs frequentes (≥1/100 a <1/10)	RAMs pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)	RAMs muito raras (<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	

* 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	RAMs frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	RAMs 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 palonossetrom, 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 palonossetrom.

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

Mecanismo de ação

Palonossetrom é um antagonista seletivo do recetor 5HT₃ com uma elevada afinidade por este recetor.

Eficácia e segurança clínicas

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 dolasetrom (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

	Palonossetrom 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 palonossetrom 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.

	Palonossetrom 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 palonossetrom 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

	Palonossetrom 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 palonossetrom 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 electrocardiograma (ECG), incluindo intervalo QTc, foi comparável ao do ondansetrom e do dolasetrom em estudos clínicos de Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia (NVIQ). 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 intravenosa 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 (NVIQ):

A segurança e eficácia de palonossetrom por via intravenosa 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 palonossetrom 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 intravenoso 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 (NVPO):

Foram efetuados dois ensaios pediátricos. A segurança e eficácia de palonossetrom por via intravenosa 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 intravenoso (1 µg/kg, máx 0,075 mg) versus ondansetrom intravenoso. 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 ($AUC_{0-\infty}$) são, geralmente, proporcionais à dose no intervalo de 0,3 - 90 $\mu\text{g/kg}$, 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

Idosos

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 palonossetrom por via intravenosa a partir de um subconjunto de doentes pediátricos oncológicos (n=280) que receberam 10 µg/kg ou 20 µg/kg. Quando a dose foi aumentada de 10 µg/kg para 20 µg/kg, observou-se um aumento proporcional à dose da AUC média. Após a perfusão intravenosa de uma dose única de 20 µg/kg de palonossetrom, 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 µg/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 palonossetrom 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} (estado estacionário) é comunicado para os doentes pediátricos oncológicos, enquanto que o V_z (eliminação) 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 sistêmica 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 palonossetrom 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 concentrado (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

3 anos.

Após a abertura do frasco para injetáveis, deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis tubular em vidro transparente tipo I de 6 ml, fechado com tampa em borracha de clorobutilo e selado com um selo em alumínio de destacar.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/16/1104/001

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

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2016

Data da última renovação: 12 de fevereiro de 2021

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 autorização de introdução no mercado (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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Palonossetrom Accord 250 microgramas solução injetável
palonossetrom

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, edetato de dissódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico concentrado, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 x 5 ml frasco para injetáveis

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

Eliminar qualquer solução não utilizada.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/16/1104/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a 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

Palonossetrom Accord 250 microgramas solução injetável
palonossetrom
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 µg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Palonossetrom Accord 250 microgramas solução injetável palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado 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 enfermeiro.
- 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 Palonossetrom Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Palonossetrom Accord
3. Como lhe será administrado Palonossetrom Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Palonossetrom Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Palonossetrom Accord e para que é utilizado

Palonossetrom Accord contém a substância ativa palonossetrom. Esta pertence a um grupo de medicamentos denominados antagonistas da serotonina (5HT₃).

Palonossetrom Accord 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 utilizar Palonossetrom Accord

Não tome Palonossetrom Accord se:

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

Não lhe será administrado Palonossetrom Accord 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 Palonossetrom Accord 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 Palonossetrom Accord.

Outros medicamentos e Palonossetrom Accord

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 Palonossetrom Accord. 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 Palonossetrom Accord; isto porque estes medicamentos podem causar problemas relacionados com o batimento do coração quando tomados com Palonossetrom Accord.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Se está grávida ou se pensa estar grávida, o seu médico não lhe administrará Palonossetrom Accord a menos que tal seja claramente necessário. Isto porque não se sabe se Palonossetrom Accord 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 Palonossetrom Accord passa para o leite materno.

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

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.

Palonossetrom Accord 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 Palonossetrom Accord

Palonossetrom Accord 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 Palonossetrom Accord é de 250 microgramas.
- Esta é administrada na forma de uma injeção rápida numa veia.

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

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

Não é recomendado que lhe seja administrado Palonossetrom Accord 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

- dor de cabeça, tonturas
- obstipação e diarreia.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- alteração da cor da veia e/ou 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
- movimento involuntário anormal
- batimento cardíaco anormal
- tosse e 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, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Palonossetrom Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis 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, eliminar qualquer solução não utilizada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Palonossetrom Accord

- 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, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. (Ver secção 2 Palonossetrom Accord contém sódio).

Qual o aspeto de Palonossetrom Accord e conteúdo da embalagem

Palonossetrom Accord solução injetável é uma solução límpida, incolor, fomecida numa embalagem com um frasco para injetáveis de vidro de 6 ml, fechado com uma tampa em borracha de clorobutilo e selado com um selo em alumínio de destacar. Cada frasco para injetáveis contém uma dose.

Apresentação de um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricantes

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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