

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palonossetrom Hospira 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

Palonossetrom Hospira está 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 Hospira 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 Hospira 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 Hospira deve ser administrado durante um período de 30 segundos.

A eficácia de Palonossetrom Hospira 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 em 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 palonossetrom em crianças com menos de 1 mês de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Os dados sobre a utilização de palonossetrom 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 o 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, o 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, bradiaritmias, 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.

Palonossetrom Hospira 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 pelo isoenzima CYP2D6, com uma contribuição menor dos isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos in vitro, palonossetrom não demonstrou inibir nem induzir os 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, o 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 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 250 microgramas (total de 633 doentes), as reações adversas observadas com maior frequência, e pelo menos possivelmente relacionadas com Palonossetrom Hospira, foram cefaleias (9%) e obstipação (5%).

Nos estudos clínicos, foram observadas as seguintes reações adversas (RAs) possível ou provavelmente relacionadas com o palonossetrom. 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | RAs pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | RAs muito raras^o ($< 1/10.000$) |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Doenças do sistema imunitário | | | Hipersensibilidade, anafilaxia, reações anafiláticas/anafilatóides 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 | |

| 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) |
|--|---------------------------------|---|--|
| 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, piroxia, 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 (≥1/100 a <1/10) | RAs pouco frequentes (≥1/1.000 a <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 | | Piroxia, 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. 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 Hospira, 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 Hospira.

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 para 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 antiemética 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) | Ondanssetrom 32 miligramas (n= 185) | Delta | |
|---|--|---|-------|-------------------------------|
| | % | % | % | |
| Resposta Completa (sem emese e sem medicação de recurso) | | | | IC 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 |
| No Nausea (Likert Scale) | | | | 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 |

^aCoorte desenhado para “intenção de tratar”

^bO 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 dolassetrom.

| | Palonossetrom 250 microgramas (n= 223) | Ondanssetrom 32 miligramas (n= 221) | Delta | |
|---|--|---|-------|-------------------------------|
| | % | % | | |
| Resposta Completa (sem emese e sem medicação de recurso) | | | | IC 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 |
| No Nausea (Likert Scale) | | | | 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 Hospira e o comparativo.

^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 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 Hospira e o comparativo.

^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 o 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 (NVIQ):

A segurança e eficácia de palonossetrom i.v. em doses únicas de 3 µg/kg e 10 µg/kg foi investigada num 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 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 (PNVPO):

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 num 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 ($AUC_{0-\infty}$) são, geralmente, proporcionais à dose no intervalo de 0,3 - 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 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 o isoenzima CYP2D6 e, em menor extensão, os isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2 estão envolvidos no metabolismo do palonossetrom. No entanto, os parâmetros de farmacocinética clínica não são significativamente diferentes entre metabolizadores fracos e extensos de substratos do CYP2D6. O palonossetrom não inibe nem induz os 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 palonossetrom IV a partir de um subconjunto de doentes pediátricos oncológicos ($n=280$) que receberam 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Quando a dose foi aumentada de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, observou-se um aumento proporcional à dose da AUC média. Após a perfusão intravenosa de uma dose única de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 (47,8) | 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 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 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 Hospira 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

30 meses

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 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/16/1100/001

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

Data da primeira autorização: 08 de abril 2016

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>.

Medicamento já não autorizado

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane,
Hurley, Berkshire
SL6 6RJ
Reino Unido

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Holanda

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A.,
Via Fosse Ardeatine,
2, 20060, Liscate (MI)
Itália

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

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 de 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/CE. 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).

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

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

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

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

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

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/16/1100/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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 MINIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palonossetrom Hospira 250 microgramas solução injetável
Palonossetrom
Via IV

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Palonossetrom Hospira 250 microgramas solução injetável Palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Veja a secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Palonossetron Hospira e para que é utilizado

Palonossetron Hospira pertence a um grupo de medicamentos denominados antagonistas da serotonina (5HT3).

Estes medicamentos têm a capacidade de bloquear a ação de um composto químico, a serotonina, a qual pode provocar náuseas e vômitos.

Palonossetron Hospira é utilizado na prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia oncológica em doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de um mês de idade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Palonossetron Hospira

Não utilize Palonossetron Hospira:

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

Advertências e precauções

- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Palonossetrom Hospira
- Se sofrer de obstrução intestinal aguda ou se tiver antecedentes de obstipação (prisão de ventre) repetida.
- Se estiver a utilizar Palonossetrom Hospira em conjunto com outros medicamentos que possam provocar uma frequência cardíaca anormal tais como amiodarona, nicardipina, quinidina, moxifloxacina, eritromicina, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina, domperidona.
- Se tem antecedentes pessoais ou familiares de alterações na frequência cardíaca (prolongamento do intervalo QT).
- Se tem outros problemas de coração.
- Se tem um desequilíbrio de certos minerais no seu sangue, como o potássio e o magnésio, que não foi tratado.

Não se recomenda que tome Palonossetrom Hospira nos dias que se seguem à quimioterapia a não ser que lhe esteja a ser administrado outro ciclo de quimioterapia.

Outros medicamentos e Palonossetrom Hospira

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo:

- ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) utilizados para tratar a depressão e/ou a ansiedade incluindo a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram
- IRSN (inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina) utilizados para tratar a depressão e/ou a ansiedade incluindo a venlafaxina, duloxetine.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou estiver a amamentar, se pensa estar grávida ou pensa engravidar peça conselho ao seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Se está grávida, ou se pensa que possa estar grávida, o seu médico não lhe administrará Palonossetrom Hospira a menos que tal seja claramente necessário.

Não se sabe se Palonossetrom Hospira irá provocar qualquer efeito prejudicial quando utilizado durante a gravidez.

Não se sabe se Palonossetrom Hospira passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Palonossetrom Hospira pode causar tonturas ou cansaço. Caso seja afetado, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informação importante acerca de componentes do Palonossetrom Hospira. 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 utilizar Palonossetrom Hospira

Um médico ou enfermeiro irá normalmente administrar Palonossetrom Hospira cerca de 30 minutos antes do início da quimioterapia.

Adultos

A dose recomendada de Palonossetrom Hospira é de 250 microgramas administrados na forma de uma injeção rápida numa veia.

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

O médico decidirá a dose conforme o peso corporal, contudo, a dose máxima é de 1500 microgramas. Palonossetrom Hospira será administrado gota-a-gota (perfusão) lentamente numa veia.

Se tiver mais questões relacionadas com a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Adultos:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça,
- tonturas,
- obstipação
- diarreia.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- tensão arterial elevada ou baixa
- frequência cardíaca anormal ou insuficiente fluxo sanguíneo para o coração
- alteração da cor da veia e/ou aumento da largura das veias
- 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 bilirubina no sangue
- níveis elevados de certas enzimas hepáticas
- euforia ou sensação de ansiedade
- sonolência ou dificuldade em adormecer
- diminuição ou perda de apetite
- fraqueza, cansaço, febre ou sintomas do tipo da gripe
- sensações de dormência, ardor, picadas ou formigamentos na pele
- erupção cutânea com comichão
- perturbação da visão ou irritação dos olhos
- enjoo provocado pelo movimento
- sensação de ouvir campainhas no ouvido
- soluços, flatulência, boca seca ou indigestão
- dor abdominal (estômago)
- dificuldade em urinar
- dores nas articulações
- alterações no eletrocardiograma (prolongamento QT)

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

Reações alérgicas ao Palonossetron Hospira. Os sinais podem incluir inchaço dos lábios, face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou colapso; também pode notar uma erupção cutânea saliente com comichão (urticária), sensações de queimadura ou dor no local de injeção.

Crianças e adolescentes:

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

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 Palonossetrom Hospira

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 Palonossetrom Hospira

- A substância ativa é o palonossetrom (como 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 injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Qual o aspeto de Palonossetrom Hospira e conteúdo da embalagem

Palonossetrom Hospira 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 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante

Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Berkshire SL6 6RJ, UK

HOSPIRA Enterprises B.V., Randstad 22-11, 1316 BN Almere, Holanda

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Via Fosse Ardeatine, 2, 20060, Liscate (MI), Itália

Pfizer Service Company BVBA, Hoge Wei 10, 1930 Zaventem, Bélgica

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

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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

Medicamento já não autorizado