

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferant 250 microgramas solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido: Cada ampola de 5 ml contém 0,20 mmol (4,65 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, incolor com um pH de 4.5 - 6.5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ferant 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.

Ferant 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

Ferant 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. Ferant deve ser administrado durante um período de 30 segundos.

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

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos idosos.

População pediátrica

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

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

A segurança e eficácia de palonossetron em crianças com menos de 1 mês de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Os dados sobre a utilização de palonossetron na prevenção de náuseas e vômitos em crianças com menos de 2 anos de idade são limitados.

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

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

Modo de administração

Por via intravenosa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda

devem ser monitorizados após a administração. Foram notificados dois casos de obstipação com fecaloma, associados a palonossetrom 750 microgramas, que necessitaram de hospitalização.

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

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

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

Ferant 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 0,20 mmol (ou 4,65 mg) de sódio por dose (1,2 mmol ou 27,9 mg na dose mais alta). Deve ter-se em consideração em doentes com uma dieta de sódio controlada.

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

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

Nos estudos clínicos, foram observadas as seguintes reações adversas (RAs) possível ou provavelmente relacionadas com palonossetron. 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/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	

° 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		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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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.

Tratamento

Na eventualidade improvável de ocorrer uma sobredosagem com Ferant, 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 Ferant.

População pediátrica

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: A04AA05

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

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

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

Os estudos principais não foram projetados para avaliar a eficácia de palonossetrom no aparecimento tardio de náuseas e de vômitos. A atividade 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

	Palonossetron 250 microgramas (n= 189)	Ondansetron 32 milligramas (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

	Palonossetron 250 microgramas (n= 189)	Dolasetron 100 milligramas (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 palonossetron 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

	Palonossetron 250 microgramas (n= 223)	Ondansetron 32 milligramas (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 palonossetron e o comparador

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

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

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

População pediátrica

Prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia:

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

A eficácia de palonossetron 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 RC0-24h 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 RC0-24h entre o palonossetrom 20 µg/kg e o ondansetrom foi de [-11,7%; 12,4%], a dose de 20 µg/kg de palonossetrom demonstrou não inferioridade em relação ao ondansetrom. Embora este estudo tenha demonstrado que os doentes pediátricos requerem uma dose de palonossetrom superior à dos adultos para prevenir as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, o perfil de segurança é consistente com o perfil estabelecido nos adultos (ver secção 4.8). A informação sobre a farmacocinética é fornecida na secção 5.2.

Prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório:

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

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

Ver secção 4.2 relativamente à informação sobre uso pediátrico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Simulações de farmacocinética indicam que a exposição total (AUC_{0-∞}) 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 palonossetron IV 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 palonossetron, as concentrações plasmáticas máximas (CT) 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 palonossetron 20 µg/kg durante 15 min e em doentes adultos oncológicos a receberem doses de palonossetrom de 3 e 10 µg/kg por bolus intravenoso

	Doentes pediátricos oncológicos ^a				Doentes adultos oncológicos ^b	
	<2 anos	2 a <6 anos	6 a <12 anos	12 a <17 anos	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , h·µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} , horas	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5

Depuração ^c , l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
VOLUME de distribuição ^{c,d} , l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

a Parâmetros PK expressos em média geométrica (CV) exceto para a T_{1/2} que é apresentada como mediana.

b Parâmetros PK expressos em média aritmética (DP).

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Estudos não-clínicos indicam que palonossetrom, apenas para concentrações muito elevadas, pode bloquear canais 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 palonossetron 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

3 anos.

Após a abertura da ampola, utilizar imediatamente e eliminar qualquer solução não utilizada.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Mantenha as ampolas na embalagem original, para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro incolor com capacidade de 5 ml.

Embalagens de 1, 5 e 10 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Chipre

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

XXXXXXXX - 5 ml de solução injetável, 250 µg/ml, 1 ampola de vidro
XXXXXXXX - 5 ml de solução injetável, 250 µg/ml, 5 ampolas de vidro
XXXXXXXX - 5 ml de solução injetável, 250 µg/ml, 10 ampolas de vidro

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO