

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:

Aloxi 250 microgramos solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Un ml de solución contiene 50 microgramos de Palonosetron (en forma de clorhidrato).

Cada vial de 5 ml de solución contiene 250 microgramos de Palonosetron (en forma de clorhidrato).

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aloxi está indicado para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética y la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emética.

4.2. Posología y forma de administración

Por vía intravenosa.

Adultos: Se administran 250 microgramos de Palonosetron en una sola inyección intravenosa rápida aproximadamente 30 minutos antes de iniciar la quimioterapia. Aloxi deberá inyectarse en un período de 30 segundos.

No se recomienda repetir la administración de Aloxi antes de 7 días.

La eficacia de Aloxi en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia altamente emética podría intensificarse con la administración de un corticosteroide antes de la quimioterapia.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis para los ancianos.

Niños y adolescentes: No se recomienda utilizar en niños menores de 18 años hasta que no se disponga de más información.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. No hay datos disponibles para los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que se sometan a hemodiálisis.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ya que Palonosetron podrá aumentar el tiempo de tránsito por el intestino grueso, a los pacientes con historial de estreñimiento o con signos de obstrucción intestinal subaguda se les deberá monitorizar tras la administración. Se han comunicado, en asociación con Palonosetron 750 microgramos, dos casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

Con todos los niveles de dosis evaluados, Palonosetron no indujo ninguna prolongación relevante del intervalo QTc. Sin embargo, al igual que con otros antagonistas de 5-HT₃, habrá que tener precaución cuando se utilice Palonosetron de forma concomitante con medicamentos que aumenten el intervalo QT o en pacientes que tengan o que probablemente desarrollen prolongación del intervalo QT.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palonosetron se metaboliza principalmente mediante CYP2D6, contribuyendo en menor medida las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. En base a los estudios in vitro, Palonosetron no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Agentes quimioterápicos: en estudios preclínicos, Palonosetron no inhibió la actividad antitumoral de los cinco agentes quimioterápicos analizados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina y mitomicina C).

Metoclopramida: en un estudio clínico, no se mostró interacción farmacocinética significativa entre una sola dosis intravenosa de Palonosetron y la concentración en estado estacionario de metoclopramida oral, que es un inhibidor de CYP2D6.

Inductores e inhibidores de CYP2D6: en un análisis farmacocinético de la población, se ha demostrado que no hubo ningún efecto significativo en el aclaramiento de Palonosetron cuando se coadministraba con inductores de CYP2D6 (dexametasona y rifampicina) e inhibidores de CYP2D6 (incluyendo

amiodarona, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina).

Corticosteroides: Palonosetron se ha administrado de forma segura con corticosteroides.

Otros medicamentos: Palonosetron se ha administrado de forma segura con analgésicos, antieméticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos.

4.6. Embarazo y lactancia

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Sólo existe un número limitado de datos de estudios en animales en relación con el traspaso a través de la placenta (véase epígrafe 5.3).

No existe experiencia sobre el uso de Palonosetron en mujeres embarazadas por lo que Palonosetron no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el médico lo considerase claramente necesario. Al no haber datos sobre la excreción de Palonosetron en la leche materna, deberá interrumpirse la lactancia durante la terapia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ya que Palonosetron podría provocar mareos, somnolencia o fatiga, deberá advertirse a los pacientes si conducen o utilizan máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos, con una dosis de 250 microgramos (633 pacientes en total), las reacciones adversas observadas con más frecuencia, que estaban posiblemente relacionadas con Aloxi, fueron dolor de cabeza (9%) y estreñimiento (5%).

En los estudios clínicos se observaron las siguientes reacciones adversas como posiblemente o probablemente relacionadas con Aloxi. Se clasificaron como frecuentes (entre 1% y 10%) o poco frecuentes (entre 0,1% y 1%).

A partir de la experiencia postcomercialización, se comunicaron casos muy raros (< 1/10.000) de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de inyección (quemazón, induración, molestias y dolor).

Clasificación de órganos del sistema	RA frecuentes (>1/100 a <1/10)	RA poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercalcemia, trastornos metabólicos, hipocalcemia, anorexia, hiperglucemia, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado eufórico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	Somnolencia, insomnio, parestesia, hipersomnía, neuropatía sensorial periférica
Trastornos oculares		Irritación ocular, ambliopía
Trastornos del oído y del laberinto		Enfermedad del movimiento, acúfenos
Trastornos cardíacos		Taquicardia, bradicardia, extrasístole, isquemia miocárdica, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístole supraventricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión, decoloración de las venas, distensión de las venas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Diarrea	Dispepsia, dolor abdominal, dolor de abdomen alto, sequedad de boca, flatulencia
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica, exantema prurítico
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, glucosuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, pirexia, fatiga, sensación de calor, enfermedad seudogripal
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas, hipocalcemia, prolongación de QT en electrocardiograma

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de hasta 6 mg. El grupo de dosis más alta presentó una incidencia similar de acontecimientos adversos en comparación con los demás grupos de dosis y no se observaron efectos de respuesta a la dosis. En el caso poco probable de sobredosis con Aloxi, deberá tratarse con terapia complementaria. No se han realizado estudios de diálisis, sin embargo, debido al gran volumen de distribución, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento eficaz para la sobredosis con Aloxi.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos, antagonistas de la serotonina (5-HT₃).
Código ATC: [solicitud pendiente].

Palonosetron es un antagonista de gran afinidad selectivo del receptor 5-HT₃. En dos estudios aleatorizados, doble ciego, con 1.132 pacientes en total que recibieron quimioterapia moderadamente emética que incluía cisplatino ≤ 50 mg/m², carboplatino, ciclofosfamida ≤ 1.500 mg/m² y doxorubicina > 25 mg/m², se comparó Palonosetron 250 microgramos y 750 microgramos con Ondansetron 32 mg (semivida de 4 horas) o Dolasetron 100 mg (semivida de 7,3 horas) administrados por vía intravenosa en el día 1, sin dexametasona. En un estudio aleatorizado, doble ciego, con 667 pacientes en total que recibieron quimioterapia altamente emética que incluía cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida > 1.500 mg/m² y dacarbazina, se comparó Palonosetron 250 microgramos y 750 microgramos con Ondansetron 32 mg administrados por vía intravenosa en el día 1. Se administró dexametasona de forma profiláctica antes de la quimioterapia en el 67% de los pacientes.

Los estudios pivotaes no estaban diseñados para evaluar la eficacia de Palonosetron en las náuseas y vómitos tardíos. Se observó actividad antiemética durante 0-24 horas, 24-120 horas y 0-120 horas. Los resultados de los estudios sobre la quimioterapia moderadamente emética y del estudio sobre la quimioterapia altamente emética se resumen en las siguientes tablas.

Palonosetron no fue inferior frente a los comparadores en la fase aguda de la emesis tanto en el escenario moderadamente emético como altamente emético.

Aunque no se ha demostrado la eficacia comparativa de Palonosetron en ciclos múltiples en los ensayos clínicos controlados, 875 pacientes que se inscribieron en los tres ensayos de fase III continuaron en un estudio de seguridad abierto y fueron tratados con Palonosetron 750 microgramos con un máximo de 9 ciclos adicionales de quimioterapia. Se mantuvo la seguridad global durante todos los ciclos.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes (a) respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia moderadamente emética frente a ondansetrón.

	Aloxi 250 microgramos (n= 189)	Ondansetrón 32 miligramos (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)				97,5% IC 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%]
Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)				valor 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
Sin náuseas (Escala Likert)				valor 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 Cohorte con intención de tratamiento

b El estudio fue diseñado para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Aloxi y el comparador.

c Prueba de la χ^2 . Nivel de significancia a $\alpha = 0,05$.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes (a) respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia moderadamente emética frente a dolasetrón.

	Aloxi 250 microgramos (n= 185)	Dolasetrón 100 miligramos (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)				97,5% IC 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%]
Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)				valor p c
0 – 24 horas	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 horas	48,1	36,1	12	0,018
0 – 120 horas	41,8	30,9	10,9	0,027
Sin náuseas (Escala Likert)				valor 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 Cohorte con intención de tratamiento

b El estudio fue diseñado para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Aloxi y el comparador.

c Prueba de la χ^2 . Nivel de significancia a $\alpha = 0,05$.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes (a) respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia altamente emética frente a ondansetrón

	Aloxi 250 microgramos (n= 223)	Ondansetrón 32 miligramos (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)				97,5% IC 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%]
Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)				valor 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
Sin náuseas (Escala Likert)				valor 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 Cohorte con intención de tratamiento

b El estudio fue diseñado para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Aloxi y el comparador.

c Prueba de la χ^2 . Nivel de significancia a $\alpha = 0,05$.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Tras la administración intravenosa, a la disminución inicial en las concentraciones plasmáticas le sigue una lenta eliminación corporal con una semivida de eliminación terminal media de aproximadamente 40 horas. La concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ($AUC_{0-\infty}$) son generalmente proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 0,3– 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en sujetos sanos y en pacientes oncológicos.

Distribución: Palonosetrón a la dosis recomendada se distribuye ampliamente en el cuerpo con un volumen de distribución de aproximadamente 6,9 a 7,9 l/kg. Aproximadamente el 62% de Palonosetrón se fija a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Palonosetrón se elimina por dos vías, alrededor del 40% se elimina a través del riñón y el 50% aproximadamente se metaboliza para formar dos metabolitos principales, que tienen menos del 1% de la actividad antagonista de los receptores 5-HT₃ del Palonosetrón. Los estudios de metabolismo in vitro han mostrado que CYP2D6 y en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de Palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores pobres y extensos de los sustratos de CYP2D6. Palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación: Después de una sola dosis intravenosa de 10 microgramos/kg de [14C]-Palonosetron, aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en un período de 144 horas en la orina, representando el Palonosetron aproximadamente el 40% de la dosis administrada, como principio activo sin alterar. Después de una sola inyección intravenosa rápida en voluntarios sanos, el aclaramiento corporal total de Palonosetron fue 173 ± 73 ml/min y el aclaramiento renal fue 53 ± 29 ml/min. El bajo aclaramiento corporal total y el gran volumen de distribución dieron lugar a una semivida de eliminación terminal en plasma de aproximadamente 40 horas. El 10% de los pacientes presentan una semivida de eliminación terminal media superior a 100 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos: la edad no afecta a la farmacocinética de Palonosetron. No es necesario ajustar la dosis para los ancianos.

Sexo: el sexo no afecta a la farmacocinética de Palonosetron. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Pacientes pediátricos: no hay datos farmacocinéticos de pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal de leve a moderada no afecta significativamente a los parámetros farmacocinéticos de Palonosetron. La insuficiencia renal grave reduce el aclaramiento renal, sin embargo, el aclaramiento corporal total en estos pacientes es similar al de los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. No hay datos farmacocinéticos disponibles para los pacientes en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: la insuficiencia hepática no afecta significativamente al aclaramiento corporal total de Palonosetron en comparación con los sujetos sanos. Aunque la semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de Palonosetron aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones preclínicas con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que muestra escasa importancia por lo que respecta al uso clínico.

Los estudios no clínicos indican que Palonosetron, únicamente con concentraciones muy altas, podrá bloquear los canales de iones implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración potencial de la acción.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Sólo existe un número limitado de datos de estudios en animales en relación con el traspaso a través de la placenta (véase epígrafe 4.6).

Palonosetron no es mutagénico. Altas dosis de Palonosetron (causando cada dosis al menos 30 veces la exposición terapéutica en seres humanos) administradas cada día durante 2 años produjeron un aumento en el índice de tumores hepáticos, neoplasmas endocrinos (en el tiroides, la hipófisis, el páncreas y la médula suprarrenal) y tumores en la piel en ratas, pero no en ratones. Los mecanismos subyacentes no están completamente elucidados, pero por ser dosis altas las utilizadas y debido a que Aloxi está indicado para una sola administración en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol.
Edetato disódico.
Citrato sódico.
Ácido cítrico monohidrato.
Agua para inyectables.
Solución de hidróxido sódico.
Solución de ácido clorhídrico.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Período de validez

3 años.
Una vez abierto el vial, deberá eliminarse cualquier resto de solución sin utilizar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de cristal de tipo I con tapón de goma siliconizada de clorobutilo y cápsula de cierre de aluminio.
Se presenta en envases de 1 vial que contiene 5 ml de solución.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Para un solo uso. Deberá eliminarse cualquier resto de solución sin utilizar.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helsinn Birex Pharmaceuticals
Damastown. Mulhuddart.
Dublín 15. Irlanda.

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/306/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2005

10. PRECIO

PVL: 67,00 €
PVP: 100,57 €
PVP (IVA): 104,59 €

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y REEMBOLSO

Uso Hospitalario. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud. Sin aportación.

COMERCIALIZADO POR:



San Rafael, 3 - 28108 Alcobendas (Madrid)
Teléfono: 91 657 23 23
Fax: 91 657 23 63
E-mail: italfarmaco@itfsp.com