

cloridrato de palonosetrona

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução Injetável
0,05 mg/mL

cloridrato de palonosetrona

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de palonosetrona

APRESENTAÇÕES

cloridrato de palonosetrona

Solução injetável de 0,05 mg/mL em embalagem com 1 frasco-ampola com 5 mL (0,25 mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de cloridrato de palonosetrona contém:

Cloridrato de palonosetrona 0,056 mg
(equivalente a 0,05 mg de palonosetrona)

Excipientes: manitol, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

O pH dessa solução é de 4,7 a 5,5.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cloridrato de palonosetrona é indicado a adultos para:

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

1) na prevenção de náuseas e vômitos agudos associados aos ciclos inicial e de repetição da quimioterapia moderadamente e altamente emetogênica contra o câncer, e

2) na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados aos ciclos inicial e de repetição da quimioterapia moderadamente emetogênica contra o câncer.

Náuseas e vômitos no pós-operatório

Na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO), por até 24 horas após a cirurgia.

Cloridrato de palonosetrona é indicado para pacientes pediátricos, a partir de 1 mês até os 17 anos de idade, para:

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Prevenção de náuseas e vômitos agudos associados aos ciclos inicial e de repetição da quimioterapia emetogênica contra o câncer, incluindo a altamente emetogênica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

A eficácia de uma injeção em dose única de palonosetrona na prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios induzidos por quimioterapia tanto moderada quanto altamente emetogênica, foi estudada em três estudos clínicos de Fase 3 e um estudo clínico de Fase 2. Nesses estudos duplos-cegos, os índices de resposta completa (sem episódios eméticos e sem medicação de resgate) e outros parâmetros de eficácia foram avaliados durante pelo menos 120 horas após a administração da quimioterapia. A segurança e a eficácia da palonosetrona em cursos repetidos de quimioterapia também foram estudadas.

Quimioterapia moderadamente emetogênica

Dois estudos clínicos de Fase 3, duplos-cegos envolvendo 1.132 pacientes, compararam a dose única IV de cloridrato de palonosetrona ou com a dose única IV de ondansetrona (estudo 1), ou com a dolasetrona (estudo 2), administradas 30 minutos antes de quimioterapia moderadamente emetogênica que incluía carboplatina, cisplatina ≤ 50 mg/m², ciclofosfamida < 1.500 mg/m², doxorubicina > 25 mg/m², epirubicina, irinotecano e metotrexato > 250 mg/m². Corticosteroides concomitantes não foram administrados profilaticamente no estudo 1, e foram usados por apenas 4% a 6% dos pacientes no estudo 2. A maioria dos pacientes nesses estudos era mulheres (77%), brancos (65%) e sem quimioterapia anterior (54%). A média de idade era de 55 anos.

Quimioterapia altamente emetogênica

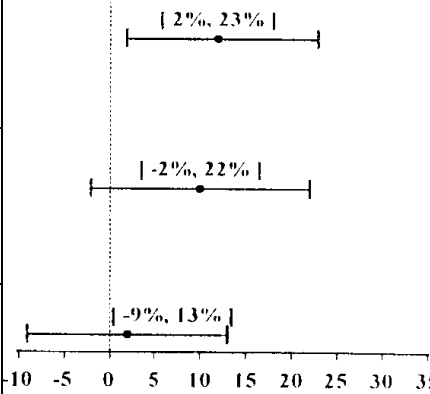
Um estudo de Fase 2, duplo-cego e de doses variadas avaliou a eficácia da dose única IV de palonosetrona de 0,3 a 90 mcg/kg (equivalente a $< 0,1$ mg a 6 mg de dose fixa) em 161 pacientes adultos com câncer que nunca haviam sido tratados com quimioterapia e receberam quimioterapia altamente emetogênica (cisplatina ≥ 70 mg/m² ou ciclofosfamida > 1.100

mg/m²). Corticosteroides concomitantes não foram administrados profilaticamente. A análise de dados desse estudo indica que 0,25 mg é a menor dose eficaz na prevenção de náuseas e vômitos agudos induzidos por quimioterapia altamente emetogênica.

Um estudo clínico de Fase 3, duplo-cego, envolvendo 667 pacientes comparou a dose única IV de cloridrato de palonosetrona com a dose única IV de ondansetrona (estudo 3) administrada 30 minutos antes de quimioterapia altamente emetogênica que incluiu cisplatina ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida > 1.500 mg/m² e dacarbazina. Corticosteroides foram coadministrados profilaticamente antes da quimioterapia em 67% dos pacientes. Dos 667 pacientes, 51% eram mulheres, 60% brancos e 59% nunca haviam sido tratados com quimioterapia. A média de idade era de 52 anos.

A atividade antiemética de cloridrato de palonosetrona foi avaliada durante a fase aguda (0-24 horas, Tabela 1), a fase tardia (24-120 horas, Tabela 2) e a fase total (0-120 horas, Tabela 3) pós-quimioterapia em estudos clínicos Fase 3.

Tabela 1: Prevenção de náuseas e vômitos agudos (0-24 horas): índices de resposta completa

Quimioterapia	Estudo	Grupo de tratamento	N ^a	% com resposta completa	Valor de p ^b	Intervalo de confiança de 97,5% cloridrato de palonosetrona menos o comparativo ^c
Moderadamente emetogênica	1	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	189	81	0,009	
		ondansetrona 32 mg IV	185	69		
	2	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	189	63	NS	
		dolasetrona 100 mg IV	191	53		
Altamente emetogênica	3	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	223	59	NS	-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 Diferença nos índices de resposta completa
		ondansetrona 32 mg IV	221	57		

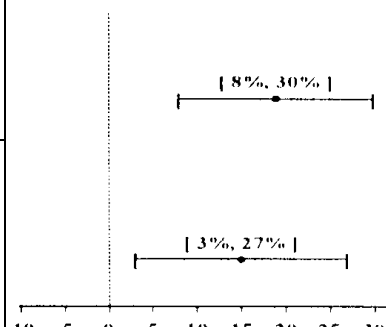
^a Corte de intenção de tratamento

^b Teste exato de Fisher bilateral. Nível de significância em $\alpha = 0,025$.

^c Os estudos foram desenhados para revelar a não-inferioridade. Um limite inferior maior que -15% demonstra não-inferioridade entre cloridrato de palonosetrona e o comparativo.

Esses estudos mostram que cloridrato de palonosetrona foi eficaz na prevenção de náuseas e vômitos agudos associados aos ciclos iniciais e de repetição de quimioterapia moderada a altamente emetogênica contra o câncer. No estudo 3, a eficácia foi maior quando corticosteroides profiláticos foram administrados concomitantemente. A superioridade clínica sobre outros antagonistas do receptor 5-HT₃ não foi adequadamente demonstrada na fase aguda.

Tabela 2: Prevenção de náuseas e vômitos tardios (24-120 horas): índices de resposta completa

Tabela 2: Prevenção de náuseas e vômitos tardios (24-120 horas): índices de resposta completa						
Quimioterapia	Estudo	Grupo de tratamento	N ^a	% com resposta completa	Valor de p ^b	Intervalo de confiança de 97,5% cloridrato de palonosetrona menos o comparativo ^c
Moderadamente e emetogênica	1	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	189	74	<0,001	
		ondansetrona 32 mg IV	185	55		
	2	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	189	54	0,004	
		dolasetrona 100 mg IV	191	39		

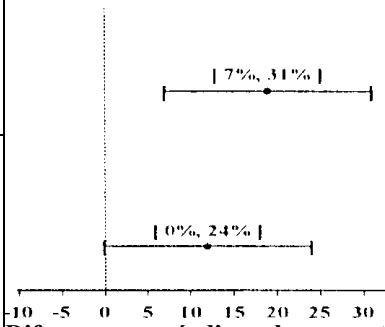
^a Corte de intenção de tratamento

^b Teste exato de Fisher bilateral. Nível de significância em $\alpha = 0,025$.

^c Os estudos foram desenhados para revelar a não-inferioridade. Um limite inferior maior que -15% demonstra não-inferioridade entre cloridrato de palonosetrona e o comparativo.

Esses estudos mostram que cloridrato de palonosetrona foi eficaz na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados aos ciclos iniciais e de repetição da quimioterapia moderadamente emetogênica.

Tabela 3: Prevenção de náuseas e vômitos globais (0-120 horas): índices de resposta completa

Tabela 3. Prevenção de náuseas e vômitos globais (0-120 horas): índices de resposta completa						Intervalo de confiança de 97,5% cloridrato de palonosetrona menos o comparativo ^c
Quimioterapia	Estudo	Grupo de tratamento	N ^a	% com resposta completa	Valor de p ^b	
Moderadamente e emetogênica	1	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	189	69	<0,001	
		ondansetrona 32 mg IV	185	50		
	2	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg	189	46	0,021	
		dolasetrona 100 mg IV	191	34		

^a Corte de intenção de tratamento

^b Teste exato de Fisher bilateral. Nível de significância em $\alpha = 0,025$.

^c Os estudos foram desenhados para revelar a não-inferioridade. Um limite inferior maior que -15% demonstra não-inferioridade entre cloridrato de palonosetrona e o comparativo.

Esses estudos mostram que cloridrato de palonosetrona foi eficaz na prevenção de náuseas e vômitos durante todo o período de 120 horas (5 dias) após os ciclos inicial e de repetição de quimioterapia moderadamente emetogênica contra o câncer.

Náuseas e vômitos no pós-operatório

Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, estratificado, duplo-cego, de grupos paralelos e de Fase 3 (estudo 1), a palonosetrona foi comparada ao placebo na prevenção de NVPO em 546 pacientes que se submeteram a cirurgias abdominal e ginecológica. Todos os pacientes receberam anestesia geral. O estudo 1 foi pivotal e conduzido predominantemente nos Estados Unidos em um grupo de pacientes selecionados entre os eletivos para a cirurgia ginecológica ou a laparoscopia abdominal e a randomização foi estratificada para os seguintes fatores de risco: gênero, não fumante, histórico de náuseas e vômitos no pós-operatório e/ou por movimento.

No estudo 1, os pacientes foram randomizados para receber palonosetrona 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg ou placebo, administrados por via intravenosa imediatamente antes da indução da anestesia. A atividade antiemética da palonosetrona foi avaliada pelo período de 0 a 72 horas após a cirurgia.

Dos 138 pacientes tratados com 0,075 mg de palonosetrona no estudo 1 e avaliados para eficácia, 96% eram mulheres, 66% tinham histórico de náuseas e vômitos no pós-operatório e/ou por movimento, 85% eram não fumantes. Na avaliação por etnia, 63% eram brancos, 20% eram negros, 15% eram hispânicos e 1% era asiático. A idade dos pacientes variou entre 21 e 74 anos, com uma média de idade de 37,9 anos. Três pacientes tinham mais de 65 anos de idade.

A medida da eficácia primária foi a resposta completa (RC), definida como nenhum episódio emético e não utilização de medicamentos de resgate em 0 a 24 horas e 24 a 72 horas após a cirurgia.

O desfecho da eficácia secundário incluiu:

Resposta completa (RC) em 0 a 48 e 0 a 72 horas;

Controle completo (CC), definido como RC e não mais que uma náusea leve;

Gravidade das náuseas (nenhuma, leve, moderada e grave).

A hipótese primária no estudo 1 foi a de que pelo menos uma das três doses de palonosetrona seria superior à do placebo.

Os resultados para resposta completa no estudo 1 para 0,075 mg de palonosetrona versus o placebo estão descritos na tabela a seguir:

Tabela 4: Prevenção das náuseas e vômitos no pós-operatório; resposta completa (RC), estudo 1, 0,075 mg de palonosetrona versus placebo

palonosetrona versus placebo			
Tratamento	n/N (%)	palonosetrona vs placebo	
		Variação	Valor de p*
Co-desfecho primário			
RC em 0 a 24 horas			
Palonosetrona	59/138 (42,8%)	16,8%	0,004
Placebo	35/135 (25,9%)		
RC em 24 a 72 horas			
Palonosetrona	67/138 (48,6%)	7,8%	0,188
Placebo	55/135 (40,7%)		
* Para alcançar significância estatística para cada co-desfecho primário, o limite de significância requerido para o menor valor de p foi de $p < 0,017$. Variação da diferença (%): 0,075 mg de palonosetrona menos placebo.			

A dose de 0,075 mg de palonosetrona reduziu a gravidade das náuseas quando comparada com o placebo. A análise de outro desfecho secundário indicou que 0,075 mg de palonosetrona foi numericamente melhor que o placebo, entretanto, a significância estatística não foi formalmente demonstrada.

Um estudo randomizado de Fase 2, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo de variação de dose foi realizado para avaliar a palonosetrona intravenosa na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório de cirurgia abdominal ou de histerectomia vaginal. Cinco doses de palonosetrona IV (0,1 mcg/kg, 0,3 mcg/kg, 1,0 mcg/kg, 3,0 mcg/kg e 30 mcg/kg) foram avaliadas em um total de 381 pacientes com intenção de tratar. A medida de eficácia primária foi a proporção de pacientes com resposta completa nas primeiras 24 horas após a recuperação da cirurgia. A menor dose efetiva foi de 1 mcg/kg de palonosetrona (aproximadamente 0,075 mg), a qual propiciou uma taxa de resposta completa de 44% versus 19% para o placebo, $p = 0,004$. A dose de 1 mcg/kg de palonosetrona também reduziu significativamente a gravidade das náuseas versus placebo, $p = 0,009$.

População pediátrica

Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ):

A segurança e a eficácia de palonosetrona IV, em doses únicas de 3 µg/kg e 10 µg/kg, foram investigadas no primeiro estudo clínico em 72 pacientes nas seguintes faixas etárias: > 28 dias a 23 meses (12 pacientes), 2 a 11 anos (31 pacientes) e 12 a 17 anos de idade (29 pacientes), que receberam quimioterapia altamente ou moderadamente emetogênica. Nenhum desses níveis de dosagem despertou preocupações relativas à segurança. A variável primária de eficácia foi a proporção de pacientes com resposta completa (RC, definida como a ausência de episódios eméticos e de uso de medicação de resgate) durante as primeiras 24 horas após o início da administração da quimioterapia. A eficácia após palonosetrona 10 µg/kg em comparação com palonosetrona 3 µg/kg foi de 54,1% e 37,1%, respectivamente.

A eficácia de cloridrato de palonosetrona na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em pacientes pediátricos com câncer foi demonstrada em um segundo ensaio pivotal de não inferioridade, que comparou uma infusão intravenosa única de palonosetrona versus um regime IV com ondansetrona. Um total de 493 pacientes pediátricos com idades entre 64 dias e 16,9 anos, recebendo quimioterapia com ação altamente ou moderadamente emetogênica, foram tratados com palonosetrona 10 µg/kg (máximo de 0,75 mg), palonosetrona 20 µg/kg (máximo de 1,5 mg) ou ondansetrona (3 x 0,15 mg/kg, dose máxima total de 32 mg), 30 minutos antes do início da quimioterapia emetogênica, durante o ciclo 1. A maior parte dos pacientes, em todos os grupos de tratamento, já havia sido tratada anteriormente com quimioterapia (78,5%). As quimioterapias emetogênicas administradas incluíram doxorrubicina, ciclofosfamida (< 1.500 mg/m²), ifosfamida, cisplatina, dactinomicina, carboplatina e daunorrubicina. Foram administrados corticosteroides adjuvantes, incluindo dexametasona, com a quimioterapia em 55% dos pacientes. O desfecho primário da eficácia foi a resposta completa na fase aguda do primeiro ciclo de quimioterapia, definida como ausência de vômitos, de náuseas e de uso de medicação de resgate, nas primeiras 24 horas após o início da quimioterapia. A eficácia baseou-se na demonstração de não inferioridade de palonosetrona intravenosa em comparação com ondansetrona intravenosa. 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 de palonosetrona intravenosa menos ondansetrona intravenosa fosse maior do que -15%. A taxa de resposta de palonosetrona intravenosa menos ondansetrona intravenosa foi maior do que -15%. Nos grupos de palonosetrona 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetrona, a proporção de pacientes com RC0-24h foi de 54,2%, 59,4% e 58,6%, respectivamente. Como o intervalo de confiança de 97,5% (teste de Mantel-Haenszel ajustado em termos de estrato) da diferença na RC0-24h entre palonosetrona 20 µg/kg e ondansetrona foi de [-11,7% e 12,4%], a dose de 20 µg/kg de palonosetrona demonstrou não inferioridade em relação à da ondansetrona.

Embora esse estudo tenha demonstrado que pacientes pediátricos requerem uma dose de palonosetrona superior à dos adultos para prevenir náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, o perfil de segurança é consistente com o perfil estabelecido em adultos.

Prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO):

Foram conduzidos dois estudos pediátricos. A segurança e a eficácia de palonosetrona IV, em doses únicas de 1 µg/kg e 3 µg/kg, foi comparada no primeiro estudo clínico em 150 pacientes nas seguintes faixas etárias: > 28 dias a 23 meses (7 pacientes), 2 a 11 anos (96 pacientes) e 12 a 16 anos de idade (47 pacientes) submetidos a cirurgia eletiva. Não foram levantadas questões de segurança nesses grupos de tratamento. A proporção de pacientes sem êmese durante 0-72 horas do pós-operatório foi semelhante após palonosetrona 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% versus 84%).

O segundo estudo clínico pediátrico foi multicêntrico, duplo-cego e com dupla simulação, randomizado, de grupos paralelos com controle ativo, de dose única e de não inferioridade, e comparou palonosetrona IV (1 µg/kg, máx 0,075 mg) versus ondansetrona IV. Participaram dele 670 pacientes pediátricos submetidos a cirurgia, com idades entre 30 dias e 16,9 anos. O desfecho primário de eficácia, resposta completa (RC: ausência de vômitos, de náusea e de uso de medicação antiemética de resgate) durante as primeiras 24 horas do pós-operatório, foi atingido em 78,2% dos pacientes no grupo de palonosetrona e em 82,7% no grupo de ondansetrona. 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 desfecho primário, a resposta completa (RC), foi de [-10,5 e 1,7%], portanto, a não inferioridade não foi demonstrada. Esses grupos de tratamento não despertaram novas preocupações relativas à segurança.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

AÇÕES: O cloridrato de palonosetrona é um agente antiemético e antinauseante. É um antagonista seletivo do receptor subtipo 3 da serotonina (5-HT₃) com uma alta afinidade de ligação por esse receptor.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Propriedades físicas e químicas

O cloridrato de palonosetrona é um pó cristalino de branco a esbranquiçado. É facilmente solúvel em água, solúvel em propilenoglicol e ligeiramente solúvel em etanol e 2-propanol.

Quimicamente, o cloridrato de palonosetrona é: cloridrato de (3aS)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexaídro-1-oxo-1Hbenz[de] isoquinolina. A fórmula empírica é C₁₉H₂₄N₂O•HCl, com um peso molecular de 332,87 g/mol. O cloridrato de palonosetrona existe como um isômero único.

Farmacodinâmica

A palonosetrona é um antagonista seletivo do receptor 5-HT₃ (serotonina subtipo 3) com uma alta afinidade de ligação por esse receptor e pouca ou nenhuma afinidade por outros receptores. A palonosetrona difere dos outros setrons de primeira geração existentes no mercado por apresentar uma alta afinidade de ligação ao receptor e um prolongamento importante da

meia-vida plasmática.

A quimioterapia para tratamento do câncer pode estar associada a uma elevada incidência de náuseas e vômitos, particularmente quando são utilizados determinados agentes, como a cisplatina. Os receptores 5-HT₃ estão localizados nos terminais do nervo vago na periferia e centralmente na zona do gatilho do quimiorreceptor da área postrema. Acredita-se que os agentes quimioterápicos produzam náuseas e vômitos por meio da liberação de serotonina das células enterocromafins do intestino delgado, e que a serotonina liberada então ative os receptores 5-HT₃ localizados nos aferentes vagais para iniciar o reflexo de vômito.

As náuseas e os vômitos no pós-operatório são influenciados por múltiplos fatores relacionados ao paciente, a cirurgia e a anestesia. São desencadeados pela liberação de 5-HT₃ em uma cascata de eventos neuronais envolvendo o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. O receptor 5-HT₃ demonstrou participar seletivamente na resposta emética.

Os efeitos da palonosetrona sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca e os parâmetros eletrocardiográficos, inclusive QTc, foram comparáveis aos da ondansetrona e da dolasetrona em estudos clínicos para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ). Nos estudos clínicos para náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO), os efeitos da palonosetrona sobre o intervalo QTc não foram diferentes dos do placebo. Em estudos não-clínicos, a palonosetrona possui a habilidade de bloquear canais de íons envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e de prolongar a duração do potencial de ação.

O efeito da palonosetrona no intervalo QTc foi avaliado em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, paralelo, controlado por placebo e positivo (moxifloxacino) em homens e mulheres adultos. O objetivo foi avaliar os efeitos no eletrocardiograma (ECG) da administração IV de palonosetrona em doses únicas de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg em 221 indivíduos saudáveis. O estudo demonstrou que não há efeito em qualquer intervalo do ECG incluindo a duração do intervalo QTc (repolarização cardíaca) em doses de até 2,25 mg.

Farmacocinética

Após administração intravenosa de palonosetrona em indivíduos saudáveis e pacientes com câncer, um declínio inicial nas concentrações plasmáticas foi seguido por uma lenta eliminação do corpo. A concentração plasmática máxima (C_{máx}) média e a área sob a curva de concentração-tempo (ASC_{0-∞}) são geralmente proporcionais à dose na faixa de 0,3 a 90 mcg/kg em indivíduos saudáveis e em pacientes com câncer. Após dose intravenosa (IV) única de palonosetrona de 3 mcg/kg (ou 0,21 mg/70 kg) em seis pacientes com câncer, estimou-se que a concentração plasmática máxima média (±DP) fosse de 5,6 ± 5,5 ng/mL e a ASC média de 35,8 ± 20,9 h·mcg/L.

Após dose intravenosa de palonosetrona em pacientes que passaram por cirurgias abdominal ou de histerectomia vaginal, as características farmacocinéticas da palonosetrona foram similares às aquelas observadas em pacientes com câncer.

Distribuição: a palonosetrona tem um volume de distribuição de aproximadamente 8,3 ± 2,5 L/kg. Aproximadamente 62% da palonosetrona está ligada a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: a palonosetrona é eliminada por várias vias, sendo aproximadamente 50% convertido em dois metabólitos principais: N-óxido-palonosetrona e 6-S-hidroxi-palonosetrona. Cada um desses metabólitos tem menos de 1% da atividade antagonista do receptor 5-HT₃ da palonosetrona. Estudos de metabolismo in vitro sugeriram que a CYP2D6 e, em menor grau, a CYP3A e a CYP1A2 estão envolvidas no metabolismo da palonosetrona. Entretanto, os parâmetros farmacocinéticos clínicos não são significativamente diferentes entre os metabolizadores fracos e os intensos de substratos da CYP2D6.

Eliminação: depois de uma dose intravenosa única de 10 mcg/kg [C14]-palonosetrona, aproximadamente 80% da dose foi recuperada nas primeiras 144 horas na urina, sendo que a palonosetrona representava aproximadamente 40% da dose administrada. Em indivíduos saudáveis, a depuração corpórea total de palonosetrona foi de 160 ± 35 mL/h/kg, e a depuração renal foi de 66,5 ± 18,2 mL/h/kg. A meia-vida de eliminação terminal média é de aproximadamente 40 horas.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Foram obtidos dados farmacocinéticos com uma dose única de cloridrato de palonosetrona a partir de um subconjunto de pacientes pediátricos com câncer 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 ASC média. Após a infusão intravenosa de uma dose única de 20 µg/kg de cloridrato de palonosetrona, as concentrações plasmáticas máximas (C_T) relatadas ao final da infusão de 15 minutos foram altamente variáveis em todas as faixas etárias e observou-se uma tendência a serem inferiores em pacientes com < 6 anos de idade, em relação a pacientes mais velhos. A meia-vida mediana foi de 29,5 horas nas faixas etárias em geral e variou

cerca de 20 a 30 horas em todas as faixas etárias, após a administração de 20 µg/kg. A depuração corporal total (L/h/kg) em pacientes com 12 a 17 anos de idade foi similar à que se observou em adultos saudáveis.

Não há diferenças aparentes no volume de distribuição quando expresso em L/kg.

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos em pacientes pediátricos com câncer após a perfusão intravenosa de cloridrato de palonosetrona 20 µg/kg durante 15 min, e em pacientes adultos com câncer recebendo doses de palonosetrona de 3 e 10 µg/kg em bolo intravenoso.

Parâmetro farmacocinético ^a	Pacientes pediátricos com câncer ^a				Pacientes adultos com câncer ^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
ASC _{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)
V _{ss} ^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 farmacocinéticos expressos em média geométrica (CV), exceto para t_{1/2}, que é apresentada como mediana.

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

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

^d O V_{ss} é relatado para os pacientes pediátricos com câncer, enquanto o V_z é relatado para os pacientes adultos com câncer.

TOXICOLOGIA PRÉ-CLÍNICA:

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em camundongos CD-1, os animais foram tratados com doses orais de palonosetrona de 10, 30 e 60 mg/kg/dia. O tratamento com palonosetrona não foi tumorigênico. A maior dose testada produziu uma exposição sistêmica à palonosetrona (ASC plasmática) de cerca de 150 a 289 vezes a exposição humana (ASC = 29,8 h·mcg/L) na dose intravenosa recomendada de 0,25 mg. Em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos Sprague-Dawley, ratos machos e fêmeas foram tratados com doses orais de 15, 30 e 60 mg/kg/dia e de 15, 45 e 90 mg/kg/dia, respectivamente. As maiores doses produziram uma exposição sistêmica à palonosetrona (ASC plasmática) de 137 e 308 vezes a exposição humana na dose recomendada. O tratamento com palonosetrona produziu incidências aumentadas de feocromocitoma benigno adrenal e feocromocitoma benigno e maligno associados, incidências aumentadas de adenoma e de combinação de adenoma e carcinoma de células de ilhota pancreática, e adenoma hipofisário em ratos machos. Nas ratas, produziu adenoma e carcinoma hepatocelular e incidências aumentadas de adenoma, e de combinação de adenoma e carcinoma de células C de tireoide.

A palonosetrona não foi genotóxica no teste de Ames, no teste de mutação anterógrada com células de ovário de hamster chinês (CHO/HGPRT), no teste de síntese não programada de DNA (UDS) em hepatócito ex vivo ou no teste de micronúcleo de camundongo. Foi, contudo, positivo para efeitos clastogênicos no teste de aberração cromossômica em célula de ovário de hamster chinês (CHO).

Foi constatado que a palonosetrona em doses orais de até 60 mg/kg/dia (aproximadamente 1.894 vezes a dose intravenosa humana recomendada, com base em área de superfície corporal) não apresenta nenhum efeito sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de palonosetrona é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em pacientes que apresentaram hipersensibilidade a outros antagonistas seletivos do receptor 5-HT₃.

Como a palonosetrona pode aumentar o tempo de trânsito colônico, pacientes com histórico de constipação ou sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração.

Em todas as doses testadas, a palonosetrona não induziu um prolongamento clinicamente relevante do intervalo QTc, como demonstrado em um estudo minucioso e específico do intervalo QT/QTc, conduzido em pacientes saudáveis [veja 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS]. Entretanto, como para outros antagonistas de 5-HT₃, deve-se ter cuidado na administração concomitante de palonosetrona com medicamentos que aumentem o intervalo QT ou em pacientes que tem ou são susceptíveis ao desenvolvimento do prolongamento do intervalo QT.

Cloridrato de palonosetrona não deve ser utilizado para prevenir ou tratar náusea e vômito nos dias seguintes à quimioterapia se não estiver associado a outra administração de quimioterapia.

Houve relatos de síndrome serotoninérgica com o uso de antagonistas de 5-HT₃ isolados ou em associação com outros medicamentos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Como a palonosetrona pode causar tonturas, sonolência ou fadiga, pacientes devem ser alertados quando forem dirigir ou operar máquinas.

Idosos e grupos de risco

Veja o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Uso durante a gravidez e a lactação

Gravidez, efeitos teratogênicos

Categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Foram realizados estudos teratogênicos em ratos com doses orais de até 60 mg/kg/dia (1.894 vezes a dose intravenosa humana recomendada baseada em área de superfície corporal) e em coelhos com doses orais de até 60 mg/kg/dia (3.789 vezes a dose intravenosa humana recomendada baseada em área de superfície corporal). Esses estudos não revelaram evidências de fertilidade comprometida nem de dano ao feto por causa da palonosetrona. Entretanto, não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres gestantes.

Uma vez que os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, a palonosetrona só deverá ser usada durante a gravidez se evidentemente necessário.

Lactação

Não se sabe se a palonosetrona é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano, e por causa do potencial de reações adversas sérias nos bebês lactentes e do potencial de tumorigenicidade demonstrado para a palonosetrona no estudo de carcinogenicidade em ratos, deve-se decidir quanto à suspensão da amamentação ou da medicação, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A palonosetrona é eliminada do corpo através da excreção renal e das vias metabólicas, com as últimas mediadas por várias enzimas CYP. Estudos in vitro adicionais indicaram que a palonosetrona não é uma inibidora das CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5 (a CYP2C19 não foi investigada), e não induz a atividade das CYP1A2, CYP2D6 ou CYP3A4/5. Portanto, o potencial para interações medicamentosas clinicamente significativas com a palonosetrona parece ser baixo.

A administração concomitante de 0,25 mg de palonosetrona IV e 20 mg de dexametasona IV em indivíduos sadios foi segura e bem tolerada. Nesse estudo não houve interação farmacocinética entre a palonosetrona e a dexametasona.

Em um estudo de interação em indivíduos sadios em que 0,25 mg de palonosetrona (bolus IV) foi administrada no dia 1 e aprepitanto foi administrado por via oral por 3 dias (125 mg/80 mg/80 mg), a farmacocinética da palonosetrona não foi significativamente alterada (não houve alteração na ASC e houve 15% de aumento na C_{máx}).

Um estudo em voluntários saudáveis envolvendo dose única IV de palonosetrona (0,75 mg) e metoclopramida oral em equilíbrio dinâmico (10 mg quatro vezes ao dia) não demonstrou interação farmacocinética significativa.

Em estudos clínicos controlados, cloridrato de palonosetrona injetável foi administrado com segurança com corticosteroides, analgésicos, antieméticos/antinauseantes, antiespasmódicos e agentes anticolinérgicos.

A palonosetrona não inibiu a atividade antitumoral de cinco agentes quimioterápicos testados (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina e mitomicina C) em modelos tumorais murinos.

Medicamentos serotoninérgicos (como ISRSs e IRSNs): houve relatos de síndrome serotoninérgica após o uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRSs e IRSNs).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não congelar. Proteger da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cloridrato de palonosetrona injetável é uma solução estéril, transparente, incolor, apirrogênica, isotônica e tamponada para administração intravenosa.

O cloridrato de palonosetrona sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Cloridrato de palonosetrona deve ser infundido por via intravenosa ao longo de 30 segundos em adultos e de 15 minutos em crianças e adolescentes (1 mês até 17 anos).

Náuseas e vômitos no pós-operatório

Cloridrato de palonosetrona deve ser infundido por via intravenosa ao longo de 10 segundos para adultos.

Instruções para uso/manuseio: lave o acesso de infusão com solução salina normal antes e depois da administração de cloridrato de palonosetrona.

POSOLOGIA

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Adultos

A dose recomendada de cloridrato de palonosetrona para adultos é de 0,25 mg, administrado como dose única aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia.

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

A dose recomendada de cloridrato de palonosetrona em crianças e adolescentes é de 20 mcg/kg (a dose máxima total não deve exceder 1.500 mcg) de palonosetrona administrados por infusão intravenosa única, durante 15 minutos, com início aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia.

Náuseas e vômitos no pós-operatório

A dose recomendada de cloridrato de palonosetrona para adultos é de 0,075 mg administrados como dose única por 10 segundos, imediatamente antes da indução da anestesia.

Os dados sobre o uso de cloridrato de palonosetrona na prevenção de náuseas e vômitos em crianças com menos de 2 anos idade são limitados.

Uso em pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de cloridrato de palonosetrona em crianças com menos de 1 mês de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Populações especiais:

Geriátrica: a análise farmacocinética populacional e os dados de segurança e eficácia clínica não revelaram nenhuma diferença entre pacientes com câncer ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens (18 a 64 anos). Não é necessário ajuste de dose para esses pacientes.

Raça: a farmacocinética intravenosa da palonosetrona foi caracterizada em 24 indivíduos japoneses saudáveis na faixa de dose de 3 a 90 mcg/kg. A depuração corpórea total foi 25% maior em indivíduos japoneses em comparação com brancos, entretanto, não há necessidade de ajuste de dose. A farmacocinética da palonosetrona em negros não foi adequadamente caracterizada.

Comprometimento renal: o comprometimento renal leve a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos da palonosetrona. A exposição sistêmica total aumentou em aproximadamente 28% o comprometimento renal grave em relação aos indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com qualquer grau de comprometimento renal.

Comprometimento hepático: o comprometimento hepático não afeta significativamente a depuração corpórea total da palonosetrona em comparação aos indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com qualquer grau de comprometimento hepático.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Em estudos clínicos para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia moderada ou altamente emetogênica, 1.374 pacientes adultos receberam a palonosetrona. As reações adversas foram semelhantes em frequência e gravidade com cloridrato de palonosetrona e a ondansetrona ou a dolasetrona. A tabela a seguir traz uma lista de todas as reações adversas relatadas por $\geq 2\%$ dos pacientes nesses estudos clínicos (Tabela 6).

Tabela 6: Estudos de reações adversas de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, $\geq 2\%$ em qualquer grupo de tratamento

Evento	cloridrato de palonosetrona 0,25 mg (N = 633)	ondansetrona 32 mg IV (N = 410)	dolasetrona 100 mg IV (N = 194)
Cefaleia	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Constipação	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarreia	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Tonturas	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fadiga	3 (<1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dor abdominal	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (2%)
Insônia	1 (<1%)	3 (1%)	3 (2%)

Em outros estudos, 2 indivíduos apresentaram constipação grave após uma dose única de palonosetrona de aproximadamente 0,75 mg, três vezes a dose recomendada. Um paciente recebeu uma dose oral de 10 mcg/kg em um estudo de náuseas e vômitos no pós-operatório, e um indivíduo saudável recebeu uma dose IV de 0,75 mg em um estudo farmacocinético.

Em estudos clínicos, as seguintes reações adversas infrequentemente relatadas, avaliadas por investigadores como relacionadas ao tratamento ou de causalidade desconhecida, ocorreram após a administração concomitante de cloridrato de palonosetrona em pacientes adultos recebendo quimioterapia contra o câncer:

Cardiovasculares: 1%: taquicardia não sustentada, bradicardia, hipotensão; < 1%: hipertensão, isquemia miocárdica, extrassístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrassístoles supraventriculares e prolongamento de QT. Em muitos casos, a relação com cloridrato de palonosetrona foi incerta.

Dermatológicas: < 1%: dermatite alérgica e erupções cutâneas.

Audição e visão: < 1%: cinetose, tinido, irritação ocular e ambliopia.

Sistema gastrointestinal: 1%: diarreia; < 1%: dispepsia, dor abdominal superior, boca seca, soluços e flatulência.

Gerais: 1%: fraqueza; < 1%: fadiga, febre, calorões e síndrome do tipo gripal.

Fígado: < 1%: aumentos transitórios assintomáticos em AST e/ou ALT e bilirrubina. Essas alterações ocorreram predominantemente em pacientes recebendo quimioterapia altamente emetogênica.

Metabólicas: 1%: hipercalcemia; < 1%: flutuações eletrolíticas, hiperglicemia, acidose metabólica, glicosúria, diminuição do apetite e anorexia.

Musculoesqueléticas: < 1%: artralgia.

Sistema nervoso: 1%: tonturas; < 1%: sonolência, insônia, hipersonia, parestesia e neuropatia sensorial periférica.

Psiquiátricas: 1%: ansiedade; < 1%: humor eufórico.

Sistema urinário: < 1%: retenção urinária.

Vasculares: < 1%: descoloração venosa e distensão venosa.

Náuseas e vômitos no pós-operatório

As reações adversas descritas na Tabela 7 foram reportadas por $\geq 2\%$ dos adultos que receberam 0,075 mg de cloridrato de palonosetrona por via IV imediatamente antes da indução da anestesia em estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, sendo um de Fase 2 e dois de Fase 3. As taxas dos eventos entre o grupo da palonosetrona e o do placebo foram imperceptíveis. Alguns dos eventos são conhecidos por serem associados com, ou podem ser exacerbados por medicamentos perioperatórios ou intraoperatórios administrados concomitantemente nos pacientes submetidos a cirurgias de abdômen ou ginecológicas.

Veja no item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGIA CLÍNICA que os resultados dos estudos têm dados definitivos demonstrando que a palonosetrona não afeta o intervalo QT/QTc.

Tabela 7: Reações adversas dos estudos de náuseas e vômitos no pós-operatório $\geq 2\%$ em qualquer grupo de tratamento

Evento	cloridrato de palonosetrona 0,075 mg (N=336)	Placebo (N=369)
Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	16 (5%)	11 (3%)
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Dor de cabeça	11 (3%)	14 (4%)
Constipação	8 (2%)	11 (3%)

Nesses estudos clínicos, as seguintes reações adversas, avaliadas pelos investigadores como relacionadas ao tratamento ou de causa desconhecida, ocorreram após a administração de cloridrato de palonosetrona a pacientes adultos recebendo medicamentos peri-operatórios e intra-operatórios concomitantemente, incluindo os associados com a anestesia.

Cardiovasculares: 1%: prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma; bradicardia sinusal, taquicardia, < 1%: diminuição da pressão sanguínea, hipotensão, hipertensão, arritmia, extrassístole ventricular, edema generalizado, diminuição da amplitude da onda T no eletrocardiograma e diminuição da contagem de plaquetas. A frequência desses efeitos adversos não foi diferente do placebo.

Dermatológicas: 1%: prurido.

Sistema gastrointestinal: 1%: flatulência; < 1%: boca seca, dor abdominal superior, hipersecreção salivar, dispepsia, diarreia, hipomotilidade intestinal e anorexia.

Gerais: < 1%: calafrios.

Fígado: 1%: aumento na AST e/ou ALT; < 1%: aumento nas enzimas hepáticas.

Metabólicas: < 1%: hipocalcemia e anorexia.

Sistema nervoso: < 1%: tonturas.

Respiratório: < 1%: hipoventilação e laringospasmo.

Sistema urinário: < 1%: retenção urinária.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas após o lançamento de cloridrato de palonosetrona no mercado. Essas reações foram reportadas voluntariamente a partir de uma população de tipos diferentes. Desta forma nem sempre é possível estabelecer de maneira confiável uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Casos muito raros (< 1/10.000) de reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, reações anafiláticas/ anafilactoides e choque) e reações no local de aplicação (ardência, induração, desconforto e dor) foram relatados, na pós-comercialização de cloridrato de palonosetrona 0,25 mg, na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

População pediátrica

Tabela 8: Perfil de eventos adversos (EAs) no cenário de NVIQ

Os eventos listados abaixo ocorreram em pacientes pediátricos com câncer, tratados com palonosetrona 20 mcg/kg, submetidos a ciclos repetidos de quimioterapia.

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas (< 1%)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, tontura e discinesia
Doenças gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Dermatite alérgica e doenças da pele

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe nenhum antídoto conhecido para cloridrato de palonosetrona. A superdose deve ser tratada com tratamento de suporte. A palonosetrona foi administrada em 50 pacientes adultos com câncer em uma dose de 90 mcg/kg (equivalente a 6 mg de dose fixa) como parte de um estudo de variação de dose. Essa dose é aproximadamente 25 vezes a dose recomendada de 0,25 mg para náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Esse grupo de dose teve uma incidência semelhante de eventos adversos em comparação com os outros, não tendo sido observados efeitos de dose-resposta. Entretanto, não foram realizados estudos de diálise, uma vez que, devido ao grande volume de distribuição, é improvável que a diálise constitua um tratamento eficaz para superdoses de palonosetrona. Uma dose intravenosa única de palonosetrona de 30 mg/kg (947 e 474 vezes a dose humana para ratos e camundongos, respectivamente, com base na área de superfície corporal) foi letal para ambos. Os principais sinais de toxicidade foram convulsões, engasgamento, palidez, cianose e colapso.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0041.0238

Produzido por: Fresenius Kabi Austria GmbH – Graz, Áustria

Embalado por: Fresenius Kabi Austria GmbH – Werndorf, Áustria

Importado e Registrado por: Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

CNPJ: 49.324.2221/0001-04

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



SAC 0800 7073855



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
–	–	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	–	–	–	–	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP e VPS	0,05 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML