

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aloxi 250 microgramos solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene 50 microgramos de palonosetrón (como clorhidrato).

Cada vial de 5 ml de solución contiene 250 microgramos de palonosetrón (como clorhidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Aloxi está indicado en adultos para:

- la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética,
- la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emética.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Aloxi debe utilizarse solo antes de administrar la quimioterapia. Este medicamento deberá ser administrado por un profesional sanitario bajo la supervisión médica apropiada.

#### Posología

##### *Adultos*

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

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.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aloxi en niños. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### *Insuficiencia hepática*

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

### *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.

### Forma de administración

Vía intravenosa.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Ya que palonosetrón 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 palonosetrón 750 microgramos, dos casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

Con todos los niveles de dosis evaluados, palonosetrón no indujo ninguna prolongación relevante del intervalo QTc. Se realizó un estudio completo y específico del intervalo QT/QTc en voluntarios sanos para obtener datos definitivos que demostraran el efecto del palonosetrón en el intervalo QT/QTc (ver sección 5.1).

Sin embargo, al igual que con otros antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, habrá que tener precaución cuando se utilice palonosetrón en pacientes que tengan o que probablemente desarrollen prolongación del intervalo QT. Estas patologías incluyen a pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, anomalías de los electrolitos, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, trastornos de la conducción y a pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o anomalías de los electrolitos. Se deben corregir la hipopotasiemia y la hipomagnesemia antes de la administración de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>.

Aloxi no se debe utilizar para evitar o tratar las náuseas y los vómitos en los días siguientes a la quimioterapia si no están asociados a otra administración de quimioterapia.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Agentes quimioterapéuticos

En estudios preclínicos, palonosetrón no inhibió la actividad antitumoral de los cinco agentes quimioterapéuticos analizados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina y mitomicina C).

### Metoclopramida

En un estudio clínico, no se mostró interacción farmacocinética significativa entre una sola dosis intravenosa de palonosetrón 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 palonosetrón 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

Palonosetrón se ha administrado de forma segura con corticosteroides.

### Otros medicamentos

Palonosetrón se ha administrado de forma segura con analgésicos, antieméticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para palonosetrón. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Solo 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 palonosetrón en mujeres embarazadas. Por lo tanto, palonosetrón no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el médico lo considerase claramente necesario.

### Lactancia

Al no haber datos sobre la excreción de palonosetrón en la leche materna, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

### Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de palonosetrón en la fertilidad.

## **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 palonosetrón 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 al menos 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Se notificaron reacciones adversas muy raras ( $< 1/10.000$ ) poscomercialización.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>RA frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>RA poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>RA muy raras (&lt;1/10.000)</b>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercalcemia, trastornos metabólicos, hipocalcemia, hipopotasemia, anorexia, hiperglucemia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado eufórico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Somnolencia, insomnio, parestesia, hipersomnia, 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 musculoesqueléticos 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	Reacción en el lugar de inyección*
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas, prolongación de QT en electrocardiograma	

A partir de la experiencia poscomercialización

\*Incluye las siguientes: quemazón, induración, molestias y dolor

#### 4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

En los estudios clínicos se han utilizado dosis de hasta 6 mg. El grupo de dosis más alta presentó una incidencia similar de reacciones adversas 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 (5HT<sub>3</sub>), código ATC: A04AA05.

Palonosetrón es un antagonista de gran afinidad selectivo del receptor 5HT<sub>3</sub>.

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, con 1.132 pacientes en total que recibieron quimioterapia moderadamente emética que incluía cisplatino  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, carboplatino, ciclofosfamida  $\leq 1.500$  mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina  $>25$  mg/m<sup>2</sup>, se comparó palonosetrón 250 microgramos y 750 microgramos con ondansetrón 32 mg (semivida de 4 horas) o dolasetrón 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  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida  $>1.500$  mg/m<sup>2</sup> y dacarbazina, se comparó palonosetrón 250 microgramos y 750 microgramos con ondansetrón 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 palonosetrón 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.

Palonosetrón 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 palonosetrón en ciclos múltiples en los estudios 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 palonosetrón 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<sup>a</sup> 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	
	%	%	%	
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)</b>				<b>97,5% IC<sup>b</sup></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%]
<b>Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)</b>				<b>valor p<sup>c</sup></b>
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
<b>Sin náuseas (Escala Likert)</b>				<b>valor p<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> Cohorte con intención de tratamiento

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

<sup>c</sup> Prueba de la  $\chi^2$ . Nivel de significancia a  $\alpha = 0,05$ .

**Tabla 2: Porcentaje de pacientes<sup>a</sup> 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	
	%	%	%	
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)</b>				<b>97,5% IC<sup>b</sup></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%]
<b>Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)</b>				<b>Valor p<sup>c</sup></b>
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
<b>Sin náuseas (Escala Likert)</b>				<b>Valor p<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> Cohorte con intención de tratamiento

<sup>b</sup> El estudio se diseñó para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Aloxi y el comparador.

<sup>c</sup> Prueba de la  $\chi^2$ . Nivel de significancia a  $\alpha = 0,05$ .

**Tabla 3: Porcentaje de pacientes<sup>a</sup> respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia altamente emética frente a ondansetrón**

	Aloxi 250 microgramos (n= 223)	Ondansetron 32 miligramos (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)</b>				<b>97,5% IC<sup>b</sup></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%]
<b>Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)</b>				<b>Valor p<sup>c</sup></b>
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
<b>Sin náuseas (Escala Likert)</b>				<b>Valor p<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> Cohorte con intención de tratamiento

<sup>b</sup> El estudio se diseñó para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Aloxi y el comparador.

<sup>c</sup> Prueba de la  $\chi^2$ . Nivel de significancia a  $\alpha = 0,05$ .

Los efectos del palonosetrón en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y los parámetros del ECG, incluido el intervalo QTc, fueron comparables a los de ondansetrón y dolasetrón en los estudios clínicos de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. En los estudios no clínicos, el palonosetrón tiene la capacidad de bloquear los canales iónicos implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y de prolongar la duración del potencial de acción.

Se evaluó el efecto del palonosetrón en el intervalo QTc en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacina) en hombres y mujeres adultos. El objetivo era evaluar los efectos en el ECG del palonosetrón administrado por vía intravenosa en dosis únicas de 0,25, 0,75 ó 2,25 mg en 221 sujetos sanos. El estudio no demostró ningún efecto en la duración del intervalo QT/QTc ni tampoco en ningún otro intervalo del ECG con dosis de hasta 2,25 mg. No hubo ningún cambio clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular (AV) y la repolarización cardíaca.

### Población pediátrica

#### Prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia:

Se estudió la seguridad y la eficacia del palonosetrón IV en dosis únicas de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en un estudio clínico en 72 pacientes de los siguientes grupos de edad: >28 días a 23 meses (12 pacientes), 2 a 11 años (31 pacientes) y 12 a 17 años (29 pacientes), que recibían quimioterapia alta o moderadamente emetogénica. No aparecieron problemas de seguridad con ningún nivel de dosis. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que mostraron una respuesta completa (RC, definida como ningún episodio emético y ninguna medicación de rescate) durante las primeras 24 horas después de iniciar la administración de la quimioterapia. La eficacia de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de palonosetrón en comparación con 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de palonosetrón fue del 54,1% y del 37,1% respectivamente. La información relativa a la farmacocinética se facilita en la sección 5.2.



### Prevención de las náuseas y los vómitos posoperatorios:

Se comparó la seguridad y eficacia del palonosetrón IV en dosis únicas de 1 µg/kg y 3 µg/kg en un estudio clínico en 150 pacientes de los siguientes grupos de edad: >28 días a 23 meses (7 pacientes), 2 a 11 años (96 pacientes) y 12 a 16 años (47 pacientes) que se sometían a cirugía programada. No surgió ningún problema de seguridad en ninguno de los grupos de tratamiento. La proporción de pacientes sin emesis durante las 0-72 horas después de la intervención quirúrgica fue similar después de la administración de 1 µg/kg o de 3 µg/kg de palonosetrón (88% frente a 84%).

Para consultar la información sobre el uso pediátrico, ver la sección 4.2.

## **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 µg/kg en sujetos sanos y en pacientes oncológicos.

Tras la administración por vía intravenosa de tres dosis de 0,25 mg de palonosetrón una vez cada dos días en 11 pacientes con cáncer testicular, el aumento medio ( $\pm$  DE) en la concentración plasmática entre el día 1 y el día 5 fue del  $42 \pm 34\%$ . Tras la administración por vía intravenosa de 0,25 mg de palonosetrón una vez al día durante 3 días en 12 sujetos sanos, el aumento medio ( $\pm$  DE) en la concentración plasmática de palonosetrón entre el día 1 y el día 3 fue del  $110 \pm 45\%$ .

Las simulaciones farmacocinéticas indican que la exposición total ( $AUC_{0-\infty}$ ) de 0,25 mg de palonosetrón administrado por vía intravenosa una vez al día durante 3 días consecutivos fue similar a la de una sola dosis de 0,75 mg por vía intravenosa, aunque la  $C_{m\acute{a}x}$  de la dosis única de 0,75 mg fue más alta.

### 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.

### Biotransformación

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 5HT<sub>3</sub> 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 [<sup>14</sup>C]-palonosetrón, aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en un período de 144 horas en la orina, representando el palonosetrón 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 palonosetrón fue  $173 \pm 73$  ml/min y el aclaramiento renal fue  $53 \pm 29$  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

### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no afecta a la farmacocinética de palonosetrón. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada.

### *Sexo*

El sexo no afecta a la farmacocinética de palonosetrón. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

### *Población pediátrica*

En todos los grupos de edad (>28 días a 23 meses (11 pacientes), 2 a 11 años (30 pacientes) y 12 a 17 años (29 pacientes)) de pacientes pediátricos con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, la exposición al palonosetrón fue por lo general proporcional a la dosis para los niveles de dosis de 3 µg/kg y de 10 µg/kg. Tanto el aclaramiento como el volumen de distribución parecen aumentar con la edad, en gran medida debido al aumento de peso corporal que es de esperar entre los grupos de edad. Los valores de la semivida terminal media oscilaron entre las 21 y las 37 horas y no cambiaron en función de la dosis o la edad. El sexo no tuvo ningún efecto en el aclaramiento, el volumen de distribución o la semivida. Para consultar la información sobre el uso pediátrico, ver la sección 4.2.

### *Insuficiencia renal*

La insuficiencia renal de leve a moderada no afecta significativamente a los parámetros farmacocinéticos de palonosetrón. 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 palonosetrón en comparación con los sujetos sanos. Aunque la semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de palonosetrón aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los estudios no clínicos indican que palonosetrón, 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 sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Solo existe un número limitado de datos de estudios en animales en relación con el traspaso a través de la placenta (ver sección 4.6).

Palonosetrón no es mutagénico. Altas dosis de palonosetrón (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 medula 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  
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Período de validez**

5 años.  
Una vez abierto el vial, utilizar inmediatamente y eliminar 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 Precauciones especiales de eliminación**

Para un solo uso, deberá eliminarse cualquier resto de solución sin utilizar.  
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/306/001

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

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2005

Fecha de la última renovación: 23/marzo/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.