

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **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.

Aloxi está indicado en pacientes pediátricos de 1 mes de edad y mayores 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**

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 corticoesteroide antes de la quimioterapia.

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Población pediátrica*

*Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad):*

20 microgramos/kg (la dosis máxima total no debe superar los 1500 microgramos) de palonosetrón administrados en una perfusión intravenosa única de 15 minutos que se debe comenzar a administrar aproximadamente 30 minutos antes del comienzo de la quimioterapia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aloxi en niños menores de 1 mes. No se dispone de datos. Los datos sobre el uso de Aloxi para la prevención de las náuseas y los vómitos en niños menores de 2 años son limitados.

### *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 cardíaca 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 hipomagnesiemia antes de la administración de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI). Se aconseja observar adecuadamente a los pacientes por si presentan síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico.

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, doxorubicina 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).

##### Corticoesteroides

Palonosetrón se ha administrado de forma segura con corticoesteroides.

##### Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., los SSRI y los SNRI)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos los SSRI y los SNRI).

##### 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 (ver sección 5.3).

No existe experiencia sobre el uso de palonosetrón en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe utilizarse palonosetrón 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, debe interrumpirse 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 adultos, 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, hipopotasiemia, anorexia, hiperglucemia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado eufórico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea 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 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 el electrocardiograma	

A partir de la experiencia poscomercialización

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

#### Población pediátrica

En los ensayos clínicos con pacientes pediátricos para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emética, 402 pacientes recibieron una dosis

única de palonosetrón (3, 10 o 20 µg/kg). Se notificaron las siguientes reacciones adversas frecuentes o poco frecuentes para palonosetrón, ninguna se notificó con una frecuencia >1 %.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>RA frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>RA poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, discinesia
Trastornos cardiacos		Prolongación de QT en el electrocardiograma, trastorno de la conducción, taquicardia sinusal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea, epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica, prurito, trastorno de la piel, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, dolor en el lugar de administración de la perfusión, reacción en el lugar de administración de la perfusión, dolor

Se evaluaron las reacciones adversas en los pacientes pediátricos tratados con palonosetrón durante un máximo de 4 ciclos de quimioterapia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## 4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

En los estudios clínicos con adultos 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.

Población pediátrica

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los estudios clínicos con pacientes pediátricos.

## 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 ≤50 mg/m<sup>2</sup>, carboplatino, ciclofosfamida ≤1500 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  $>1500$  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)	Ondansetrón 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 o 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 el primer 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 eficacia de Aloxi para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes oncológicos pediátricos se demostró en un segundo ensayo fundamental de no inferioridad que comparó una única perfusión intravenosa de palonosetrón frente a un régimen con ondansetrón IV.

Un total de 493 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 64 días y los 16,9 años que recibían quimioterapia moderada (69,2 %) o altamente emética (30,8 %) fueron tratados con 10 µg/kg (máximo 0,75 mg) de palonosetrón, 20 µg/kg (máximo 1,5 mg) de palonosetrón u ondansetrón (3 dosis de 0,15 mg/kg, dosis máxima total de 32 mg) 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emética durante el ciclo 1. La mayoría de los pacientes de todos los grupos de tratamiento ya habían recibido quimioterapia previamente (78,5 %). Las quimioterapias eméticas administradas incluían doxorubicina, ciclofosfamida (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamida, cisplatino, dactinomicina, carboplatino y daunorrubicina. En el 55 % de los pacientes se administraron con la quimioterapia corticoesteroides adyuvantes que incluyeron dexametasona. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta completa en la fase aguda del primer ciclo de quimioterapia, definida como sin emesis, sin náuseas y sin medicación de rescate en las primeras 24 horas tras comenzar la quimioterapia. La eficacia se basó en demostrar la no inferioridad de palonosetrón intravenoso en comparación con ondansetrón intravenoso. Se cumplían los criterios de no inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % para la diferencia en las tasas de respuesta completa de palonosetrón intravenoso menos ondansetrón intravenoso era mayor del -15 %. En los grupos de 10 µg/kg y 20 µg/kg de palonosetrón y en el grupo de ondansetrón, la proporción de pacientes con RC<sub>0-24h</sub> fue del 54,2 %, 59,4 % y 58,6 %. Ya que el intervalo de confianza del 97,5 % (prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos) de la diferencia en la RC<sub>0-24h</sub> entre 20 µg/kg de palonosetrón y ondansetrón fue [-11,7 %, 12,4 %], la dosis de 20 µg/kg de palonosetrón demostró no ser inferior a ondansetrón. Aunque en este estudio se demostró que los pacientes pediátricos necesitan una dosis de palonosetrón más alta que los adultos para prevenir las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, el perfil de seguridad es coherente con el perfil establecido en adultos (ver sección 4.8). La información relativa a la farmacocinética se facilita en la sección 5.2.

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

Se realizaron dos ensayos pediátricos. Se comparó la seguridad y eficacia del palonosetrón IV en dosis únicas de 1 µg/kg y 3 µg/kg en el primer 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%).

El segundo ensayo pediátrico fue un estudio multicéntrico, doble ciego, doble simulación, aleatorizado, de grupos paralelos con control activo, de una única dosis y de no inferioridad, en el que se comparó palonosetrón IV (1 µg/kg, máximo 0,075 mg) frente a ondansetrón IV. Participaron un total de 670 pacientes pediátricos de cirugía, con edades comprendidas entre los 30 días y los 16,9 años. El criterio principal de valoración de la eficacia, la respuesta completa (RC: sin emesis, sin náuseas y sin medicación antiemética de rescate) durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica se alcanzó en el 78,2 % de los pacientes en el grupo de palonosetrón y en el 82,7 % en el grupo de ondansetrón. Dado el margen de no inferioridad previamente especificado del -10 %, el intervalo de confianza para la no inferioridad estadística utilizando la prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos para la diferencia en el criterio principal de valoración, la respuesta completa (RC), fue [-10,5, 1,7 %], por lo que no se demostró la no inferioridad. No surgió ningún motivo de preocupación de seguridad nuevo en ninguno de los grupos de tratamiento.

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<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC<sub>0-∞</sub>) 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  $C_{\text{máx}}$  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*

Se obtuvieron datos farmacocinéticos de dosis únicas IV de Aloxi de un subconjunto de pacientes oncológicos pediátricos (n = 280) que recibieron 10  $\mu$ g/kg o 20  $\mu$ g/kg. Cuando se aumentó la dosis de 10  $\mu$ g/kg a 20  $\mu$ g/kg se observó un aumento en el AUC media proporcional a la dosis. Tras la administración de una perfusión intravenosa única de 20  $\mu$ g/kg de Aloxi, las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_T$ ) notificadas al final de la perfusión de 15 minutos fueron muy variables en todos los grupos de edad y tendieron a ser más bajas en los pacientes <6 años que en los pacientes pediátricos de más edad. La mediana de semivida fue de 29,5 horas en los grupos de edad en general y varió entre 20 y 30 horas entre los grupos de edad después de la administración de 20  $\mu$ g/kg.

El aclaramiento corporal total (l/h/kg) en los pacientes de 12 a 17 años fue similar al de los adultos sanos. No hay diferencias aparentes en el volumen de distribución cuando se expresa en l/kg.

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos en pacientes oncológicos pediátricos tras la perfusión intravenosa de Aloxi a una dosis de 20 µg/kg durante 15 minutos y en pacientes oncológicos adultos que recibieron dosis de 3 y 10 µg/kg de palonosetrón en inyecciones intravenosas rápidas.**

	Pacientes oncológicos pediátricos <sup>a</sup>				Pacientes oncológicos adultos <sup>b</sup>	
	<2 años	2 a <6 años	6 a <12 años	12 a <17 años	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC <sub>0-∞</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , 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
Aclaramiento <sup>c</sup> , 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)
Volumen de distribución <sup>c, d</sup> , 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)

<sup>a</sup> Parámetros farmacocinéticos expresados como media geométrica (CV) excepto para T<sub>1/2</sub> que es la mediana.

<sup>b</sup> Parámetros farmacocinéticos expresados como media aritmética (DE).

<sup>c</sup> Se calcularon el aclaramiento y el volumen de distribución en los pacientes pediátricos a partir de los grupos de dosis de 10 µg/kg y de 20 µg/kg combinados, ajustados conforme al peso. En los adultos, los diferentes niveles de dosis se indican en el título de la columna.

<sup>d</sup> El V<sub>ss</sub> se notifica para los pacientes oncológicos pediátricos, mientras que para los pacientes oncológicos adultos se notifica el V<sub>z</sub>.

#### *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 envase**

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/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aloxi 500 microgramos cápsulas blandas

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

Cada cápsula contiene 500 microgramos de palonosetrón (como hidrocloreto).

Excipientes:

Cada cápsula contiene 7 mg de sorbitol.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula blanda.

Cápsulas de gelatina blandas, lisas, beige claras, opacas, de redondas a ovaladas y rellenas de una solución amarillenta transparente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Aloxi está indicado en adultos para 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 únicamente antes de administrar la quimioterapia.

#### Posología

##### *Adultos*

Se administran 500 microgramos de palonosetrón por vía oral aproximadamente una hora antes de iniciar 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 en pacientes con insuficiencia hepática.



## *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No hay datos disponibles para pacientes con enfermedad renal en fase terminal que se sometan a hemodiálisis.

### Forma de administración

Vía oral.

Aloxi puede tomarse con o sin alimentos.

### **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 puede 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 QT corregido (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 cardíaca 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 hipomagnesiemia antes de la administración de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI)). Se aconseja observar adecuadamente a los pacientes por si presentan síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico.

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.

Aloxi contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Las cápsulas de Aloxi pueden también contener restos de lecitina derivados de la soja. Por lo tanto, los pacientes con hipersensibilidad conocida a los cacahuetes o a la soja deben ser cuidadosamente controlados por si presentan signos de reacción alérgica.

### **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. Según los estudios realizados *in vitro*, el palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

### Medicamentos 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 única 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 poblacional, se ha observado que no había 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, doxorrubicina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina).

### Corticoesteroides

Palonosetrón se ha administrado de forma segura con corticoesteroides.

### Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., los SSRI y los SNRI)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos los SSRI y los SNRI).

### 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 relativos al uso de palonosetrón en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Existen datos limitados procedentes de estudios en animales acerca del paso a través de la placenta (ver sección 5.3). No existe experiencia sobre el uso de palonosetrón en mujeres embarazadas, por lo tanto, no debe utilizarse palonosetrón durante el embarazo excepto si el médico lo considera claramente necesario.

### Lactancia

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

### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de palonosetrón en la fertilidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ya que palonosetrón podría provocar mareos, somnolencia o fatiga, debe advertirse a los pacientes si conducen o utilizan máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

En los ensayos clínicos, con una dosis de 500 microgramos (161 pacientes en total), la reacción adversa observada con más frecuencia, que al menos estaba posiblemente relacionada con Aloxi, fue dolor de cabeza (3,7%).

En los ensayos 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  $< 1/100$ ).

Clasificación de órganos del sistema	RA frecuentes	RA poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos oculares		Hinchazón de ojos
Trastornos cardiacos		Bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo auriculoventricular de segundo grado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina en sangre

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos muy raros ( $< 1/10.000$ ) de reacciones de hipersensibilidad con palonosetrón solución inyectable por vía intravenosa.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## 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 reacciones adversas en comparación con los demás grupos de dosis y no se observaron efectos dosis-respuesta. En el caso poco probable de sobredosis con Aloxi, ésta deberá tratarse con medidas de soporte. 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 y antinauseosos, 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 un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo, 635 pacientes fueron asignados para recibir quimioterapia oncológica moderadamente emética. Se comparó una única dosis de 250 µg, 500 µg o 750 µg de cápsulas de palonosetrón por vía oral administrada una hora antes de la quimioterapia moderadamente emética, con una única dosis de 250 µg por vía intravenosa de Aloxi, administrada 30 minutos antes de la quimioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados bien a dexametasona o a placebo además del tratamiento asignado. La mayoría de los pacientes en el estudio eran mujeres (73%), de raza blanca (69%) y no habían recibido quimioterapia con anterioridad (59%).

Se observó actividad antiemética durante 0-24 horas, 24-120 horas y 0-120 horas.

La eficacia se basó en la demostración de la no inferioridad de las dosis de palonosetrón por vía oral en comparación con la formulación intravenosa aprobada. Se cumplían los criterios de no inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza del 98,3% bilateral para la diferencia en las tasas de respuesta completa de la dosis de palonosetrón oral menos la formulación intravenosa aprobada era mayor del -15%. El margen de no inferioridad era del 15%.

Como se muestra en la Tabla 1, las cápsulas orales de Aloxi de 500 microgramos demostraron la no inferioridad frente al comparador activo durante el intervalo de 0 a 24 horas y 0 a 120 horas; sin embargo, para el periodo de 24 a 120 horas, no se demostró la no inferioridad.

Aunque no se ha demostrado la eficacia comparativa de palonosetrón en ciclos múltiples en los ensayos clínicos controlados, 217 pacientes se inscribieron en un estudio de seguridad abierto multicéntrico y fueron tratados con cápsulas de 750 microgramos de palonosetrón con un máximo de 4 ciclos de quimioterapia en un total de 654 ciclos de quimioterapia. Aproximadamente el 74% de los pacientes también recibió una única dosis oral o intravenosa de dexametasona 30 minutos antes de la quimioterapia. La respuesta completa no se evaluó formalmente en la aplicación de los ciclos repetidos. Sin embargo, en general, el efecto antiemético durante el intervalo de 0-24 horas fue similar a lo largo de todos los ciclos consecutivamente repetidos y se mantuvo la seguridad global durante todos los ciclos.

**Tabla 1: Proporción de pacientes<sup>a</sup> respondedores por grupo de tratamiento y fase.**

	Aloxi oral 500 microgramos (n=160)	Aloxi intravenoso 250 microgramos (n=162)	Delta	
	%	%	%	
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)</b>				<b>98,3% IC<sup>b</sup></b>
0-24 horas	76,3	70,4	5,9	[-6,5%, 18,2%]
24-120 horas	62,5	65,4	-2,9	[-16,3%, 10,5%]
0-120 horas	58,8	59,3	-0,5	[-14,2%, 13,2%]
<b>Control completo (respuesta completa y no más que náuseas leves)</b>				<b>valor p<sup>c</sup></b>
0-24 horas	74,4	68,5	5,9	NS
24-120 horas	56,3	62,3	-6,0	NS
0-120 horas	52,5	56,2	-3,7	NS
<b>Sin náuseas (Escala Likert)</b>				<b>valor p<sup>c</sup></b>
0-24 horas	58,8	57,4	1,4	NS
24-120 horas	49,4	47,5	1,9	NS
0-120 horas	45,6	42,6	3,0	NS

<sup>a</sup> Cohorte por 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 oral y el comparador Aloxi intravenoso

<sup>c</sup> Prueba de la  $\chi^2$ . Niveles de significancia para alfa 0,0167 (ajustado para comparaciones múltiples).

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 o 2,25 mg en 221 sujetos sanos. El ensayo 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 µg/kg y 10 µg/kg en el primer 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 µg/kg de palonosetrón en comparación con 3 µg/kg de palonosetrón fue del 54,1% y del 37,1% respectivamente.

La eficacia de Aloxi para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes oncológicos pediátricos se demostró en un segundo ensayo fundamental de no inferioridad que comparó una única perfusión intravenosa de palonosetrón frente a un régimen con ondansetrón IV. Un total de 493 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 64 días y los 16,9 años que recibían quimioterapia moderada (69,2 %) o altamente emética (30,8 %) fueron tratados con 10 µg/kg (máximo 0,75 mg) de palonosetrón, 20 µg/kg (máximo 1,5 mg) de palonosetrón u ondansetrón (3 dosis de 0,15 mg/kg, dosis máxima total de 32 mg) 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emética durante el ciclo 1. La mayoría de los pacientes de todos los grupos de tratamiento ya habían recibido quimioterapia previamente (78,5 %). Las quimioterapias eméticas administradas incluían doxorubicina, ciclofosfamida (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamida, cisplatino, dactinomicina, carboplatino y daunorrubicina. En el 55 % de los pacientes se administraron con la quimioterapia corticoesteroides adyuvantes que incluyeron dexametasona. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta completa en la fase aguda del primer ciclo de quimioterapia, definida como sin emesis, sin náuseas y sin medicación de rescate en las primeras 24 horas tras comenzar la quimioterapia. La eficacia se basó en demostrar la no inferioridad de palonosetrón intravenoso en comparación con ondansetrón intravenoso. Se cumplían los criterios de no inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % para la diferencia en las tasas de respuesta completa de palonosetrón intravenoso menos ondansetrón intravenoso era mayor del -15 %. En los grupos de 10 µg/kg y 20 µg/kg de palonosetrón y en el grupo de ondansetrón, la proporción de pacientes con RC<sub>0-24h</sub> fue del 54,2 %, 59,4 % y 58,6 %. Ya que el intervalo de confianza del 97,5 % (prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos) de la diferencia en la RC<sub>0-24h</sub> entre 20 µg/kg de palonosetrón y ondansetrón fue [-11,7 %, 12,4 %], la dosis de 20 µg/kg de palonosetrón demostró no ser inferior a ondansetrón. Aunque en este estudio se demostró que los pacientes pediátricos necesitan una dosis de palonosetrón más alta que los adultos para prevenir las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, el perfil de seguridad es coherente con el perfil establecido en adultos (ver sección 4.8). La información relativa a la farmacocinética se facilita en la sección 5.2.

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

Se realizaron dos ensayos pediátricos. Se comparó la seguridad y eficacia del palonosetrón IV en dosis únicas de 1 µg/kg y 3 µg/kg en el primer 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%).

El segundo ensayo pediátrico fue un estudio multicéntrico, doble ciego, doble simulación, aleatorizado, de grupos paralelos con control activo, de una única dosis y de no inferioridad, en el que se comparó palonosetrón IV (1 µg/kg, máximo 0,075 mg) frente a ondansetrón IV. Participaron un

total de 670 pacientes pediátricos de cirugía, con edades comprendidas entre los 30 días y los 16,9 años. El criterio principal de valoración de la eficacia, la respuesta completa (RC: sin emesis, sin náuseas y sin medicación antiemética de rescate) durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica se alcanzó en el 78,2 % de los pacientes en el grupo de palonosetrón y en el 82,7 % en el grupo de ondansetrón. Dado el margen de no inferioridad previamente especificado del -10 %, el intervalo de confianza para la no inferioridad estadística utilizando la prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos para la diferencia en el criterio principal de valoración, la respuesta completa (RC), fue [-10,5, 1,7 %], por lo que no se demostró la no inferioridad. No surgió ningún motivo de preocupación de seguridad nuevo en ninguno de los grupos de tratamiento.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración oral, palonosetrón se absorbe bien, y su biodisponibilidad absoluta alcanza el 97%. Después de dosis únicas orales usando una solución tamponada, las concentraciones máximas medias de palonosetrón ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) fueron proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 3 a 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en sujetos sanos.

En 36 hombres y mujeres sanos que recibieron una única dosis oral de cápsulas de palonosetrón de 500 microgramos, la concentración plasmática máxima de palonosetrón ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fue de  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (media  $\pm$  DE) y el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de  $5,1 \pm 1,7$  horas. En las mujeres (n=18), el AUC media fue un 35% mayor y la  $C_{m\acute{a}x}$  media fue un 26% mayor que en los hombres (n=18).

En 12 pacientes oncológicos que recibieron una única dosis oral de cápsulas de palonosetrón de 500 microgramos una hora antes de la quimioterapia, la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml y el  $T_{m\acute{a}x}$  fue de  $5,1 \pm 5,9$  horas. El AUC fue un 30% mayor en los pacientes oncológicos que en los sujetos sanos.

Una comida rica en grasas no afectó a la  $C_{m\acute{a}x}$  ni al AUC del palonosetrón oral. Por lo tanto, las cápsulas de Aloxi pueden tomarse sin tener en cuenta las comidas.

### 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 lentos y rápidos de los sustratos de CYP2D6. Palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

### Eliminación

Después de la administración de una única dosis oral de 750 microgramos de [<sup>14</sup>C]-palonosetrón a seis sujetos sanos, del 85% al 93% de la radiactividad total se excretó en la orina y del 5% al 8% en las heces. La cantidad de palonosetrón sin alterar excretada en la orina representaba aproximadamente el 40% de la dosis administrada. En los sujetos sanos que recibieron cápsulas de palonosetrón de 500 microgramos, la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de palonosetrón fue de  $37 \pm 12$  horas (media  $\pm$  DE), y en los pacientes oncológicos, la  $t_{1/2}$  fue de  $48 \pm 19$  horas. Después de la administración de una única dosis de aproximadamente 0,75 mg de palonosetrón por vía intravenosa,

el aclaramiento corporal total de palonosetrón en los sujetos sanos fue de  $160 \pm 35$  ml/h/kg (media  $\pm$  DE) y el aclaramiento renal fue de  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no afecta a la farmacocinética de palonosetrón. No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

#### *Sexo*

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

#### *Población pediátrica*

Se obtuvieron datos farmacocinéticos de dosis únicas IV de Aloxi de un subconjunto de pacientes oncológicos pediátricos (n = 280) que recibieron 10  $\mu$ g/kg o 20  $\mu$ g/kg. Cuando se aumentó la dosis de 10  $\mu$ g/kg a 20  $\mu$ g/kg se observó un aumento en el AUC media proporcional a la dosis. Tras la administración de una perfusión intravenosa única de 20  $\mu$ g/kg de Aloxi, las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_T$ ) notificadas al final de la perfusión de 15 minutos fueron muy variables en todos los grupos de edad y tendieron a ser más bajas en los pacientes <6 años que en los pacientes pediátricos de más edad. La mediana de semivida fue de 29,5 horas en los grupos de edad en general y varió entre 20 y 30 horas entre los grupos de edad después de la administración de 20  $\mu$ g/kg.

El aclaramiento corporal total (l/h/kg) en los pacientes de 12 a 17 años fue similar al de los adultos sanos. No hay diferencias aparentes en el volumen de distribución cuando se expresa en l/kg.

**Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos en pacientes oncológicos pediátricos tras la perfusión intravenosa de Aloxi a una dosis de 20  $\mu$ g/kg durante 15 minutos y en pacientes oncológicos adultos que recibieron dosis de 3 y 10  $\mu$ g/kg de palonosetrón en inyecciones intravenosas rápidas.**

	Pacientes oncológicos pediátricos <sup>a</sup>				Pacientes oncológicos adultos <sup>b</sup>	
	<2 años	2 a <6 años	6 a <12 años	12 a <17 años	3,0 $\mu$ g/kg	10 $\mu$ g/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
AUC <sub>0-∞</sub> , h· $\mu$ g/l	59,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t <sub>1/2</sub> , 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
Aclaramiento <sup>c</sup> , 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)
Volumen de distribución <sup>c, d</sup> , l/kg	5,08 (36,5)	5,29 (57,8)	5,26 (40,0)	5,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

<sup>a</sup> Parámetros farmacocinéticos expresados como media geométrica (CV) excepto para T<sub>1/2</sub> que es la mediana.

<sup>b</sup> Parámetros farmacocinéticos expresados como media aritmética(DE).

<sup>c</sup> Se calcularon el aclaramiento y el volumen de distribución en los pacientes pediátricos a partir de los grupos de dosis de 10  $\mu$ g/kg y de 20  $\mu$ g/kg combinados, ajustados conforme al peso. En los adultos, los diferentes niveles de dosis se indican en el título de la columna.

<sup>d</sup> El V<sub>ss</sub> se notifica para los pacientes oncológicos pediátricos, mientras que para los pacientes oncológicos adultos se notifica el V<sub>z</sub>.

### *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 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**

Durante los estudios no clínicos únicamente se observaron reacciones 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, puede bloquear los canales de iones implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración potencial de 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. Dosis altas de palonosetrón (causando cada dosis al menos 15 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 única administración en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula:

Monocaprilcaproato de glicerol (tipo I)  
Oleato de poliglicerol  
Glicerol  
Agua purificada  
Butil hidroxianisol

#### Cubierta de las cápsulas:

Gelatina  
Sorbitol  
Glicerol  
Dióxido de titanio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.



### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de poliamida/aluminio/PVC que contiene una o cinco cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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 Limited.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

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

EU/1/04/306/003  
EU/1/04/306/002

## **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/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Aloxi solución inyectable: Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

Aloxi cápsulas blandas: Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aloxi 250 microgramos solución inyectable  
Palonosetrón (como clorhidrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene asimismo manitol, edetato disódico, citrato sódico, ácido cítrico monohidrato, agua para inyectables, hidróxido sódico y ácido clorhídrico.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
1 vial de 5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa  
Para un solo uso

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Deberá eliminarse cualquier resto de solución sin utilizar.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/306/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Aloxi 250 microgramos solución inyectable  
Palonosetrón  
Vía IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aloxi 500 microgramos cápsulas blandas  
Palonosetrón

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 500 microgramos de palonosetrón (como hidrocloreuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene sorbitol. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 cápsula blanda.  
5 cápsulas blandas.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/306/002  
EU/1/04/306/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Aloxi 500 microgramos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aloxi 500 microgramos cápsulas blandas  
Palonosetrón

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Aloxi 250 microgramos solución inyectable Palonosetrón

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Aloxi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Aloxi
3. Cómo le administrarán Aloxi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aloxi
6. Contenido del envase e información adicional

---

#### 1. Qué es Aloxi y para qué se utiliza

---

Aloxi contiene el principio activo palonosetrón, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados «antagonistas de la serotonina (5HT<sub>3</sub>)».

Aloxi se utiliza en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 mes de edad para frenar el malestar general (náuseas y vómitos) cuando reciben tratamientos para el cáncer conocidos como quimioterapia.

Este medicamento actúa bloqueando la acción de una sustancia química llamada serotonina, que puede producirle náuseas o vómitos.

---

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Aloxi

---

##### No tome Aloxi si:

- es alérgico a palonosetrón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No le administrarán Aloxi si lo anterior aplica en su caso. En caso de duda, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren este medicamento.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Aloxi si:

- tiene un bloqueo en el intestino o ha tenido estreñimiento repetido en el pasado;
- ha tenido problemas de corazón o tiene antecedentes familiares de problemas de corazón, tales como cambios en el latido cardiaco («prolongación del intervalo QT»);
- tiene un desequilibrio de ciertos minerales en la sangre que no se ha tratado, tales como el potasio y el magnesio.

Si alguno de los puntos anteriores aplica en su caso (o si tiene dudas), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren este medicamento.

### **Otros medicamentos y Aloxi**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En concreto, infórmeles si está tomando los siguientes medicamentos:

#### **Medicamentos para la depresión o la ansiedad**

Informe a su médico o enfermero si está tomando algún medicamento para la depresión o la ansiedad, incluidos:

- los medicamentos llamados SSRI («inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina»), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram;
- los medicamentos llamados SNRI («inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina»), como venlafaxina y duloxetina (pueden dar lugar al desarrollo del síndrome serotoninérgico y se deben utilizar con precaución).

#### **Medicamentos que pueden afectar a su latido cardiaco**

Informe a su médico o enfermero si está tomando algún medicamento que afecte a su latido cardiaco. Esto se debe a que estos medicamentos pueden causar problemas en el latido cardiaco cuando se toman con Aloxi. Estos medicamentos son:

- los medicamentos para los problemas de corazón, como amiodarona, nicardipino y quinidina;
- los medicamentos para las infecciones, como moxifloxacino y eritromicina;
- los medicamentos para los problemas graves de salud mental, como haloperidol, clorpromazina, quetiapina y tioridazina;
- un medicamento para tratar el malestar general (náuseas y vómitos) llamado domperidona.

Si alguno de los puntos anteriores aplica en su caso (o si tiene dudas), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Aloxi. Esto se debe a que estos medicamentos pueden causar problemas en el latido cardiaco cuando se toman con Aloxi.

### **Embarazo**

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, el médico no le administrará Aloxi a menos que sea claramente necesario. Esto se debe a que no sabemos si Aloxi es perjudicial para el niño.

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren este medicamento si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

### **Lactancia**

Se desconoce si Aloxi se encuentra en la leche materna.

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren este medicamento si está en periodo de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentir mareos o cansancio después de que le administren este medicamento. Si le ocurre esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

### **Aloxi contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es esencialmente “exento de sodio”.

---

## **3. Cómo le administrarán Aloxi**

---

Un médico o un enfermero le administrarán normalmente Aloxi.

- Le administrarán el medicamento unos 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

### **Adultos**

- La dosis recomendada de Aloxi es de 250 microgramos.
- Se administra en forma de una inyección en una vena.

### **Niños y jóvenes (desde 1 mes hasta 17 años de edad)**

- El médico calculará la dosis adecuada en función del peso corporal.
- La dosis máxima es de 1500 microgramos.
- Aloxi se administrará en forma de goteo (una perfusión lenta en una vena).

No se recomienda que le administren Aloxi en los días siguientes a la quimioterapia a menos que vaya a recibir otro ciclo de quimioterapia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

---

## **4. Posibles efectos adversos**

---

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden producirse los siguientes efectos adversos con este medicamento:

### **Efectos adversos graves**

Informe a su médico de inmediato si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- reacción alérgica: los signos pueden incluir hinchazón de labios, cara, lengua o garganta, dificultad respiratoria o desmayo, erupción cutánea con picor y ronchas (urticaria). Esta reacción es muy rara: puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas.

Informe a su médico de inmediato si observa alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

### **Otros efectos adversos**

Informe a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

#### **Adultos**

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza, mareos;
- estreñimiento, diarrea.

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- cambio en el color de la vena y venas que se agrandan;
- estar más feliz de lo normal o sensación de ansiedad;
- somnolencia o problemas para dormir;
- disminución o pérdida de apetito;
- debilidad, cansancio, fiebre o síntomas seudogripales;
- entumecimiento, quemazón, picor o sensación de hormigueo en la piel;
- erupción cutánea con picor;
- alteración de la vista o irritación ocular;
- enfermedad del movimiento;
- zumbido en los oídos;
- hipo, gases (flatulencia), sequedad de boca o dispepsia;
- dolor abdominal (del estómago);
- dificultad para orinar;
- dolor articular.

Informe a su médico si observa alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

**Efectos adversos poco frecuentes observados en las pruebas:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- tensión arterial alta o baja;
- latido cardiaco anormal o falta de flujo sanguíneo al corazón;
- niveles anormalmente altos o bajos de potasio en sangre;
- niveles altos de azúcar en sangre o azúcar en orina;
- niveles bajos de calcio en sangre;
- niveles altos de bilirrubina en sangre;
- niveles altos de ciertas enzimas hepáticas;
- anomalías en el electrocardiograma («prolongación del intervalo QT»).

**Muy raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- quemazón, dolor o enrojecimiento en la zona de inyección.

### **Niños y jóvenes**

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza.

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- mareos;
- movimientos espasmódicos;
- latido cardiaco anormal;
- tos o falta de aliento;
- sangrado nasal;
- erupción cutánea con picor o urticaria;
- fiebre;
- dolor en el lugar de administración de la perfusión.

Informe a su médico si observa alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

---

## **5. Conservación de Aloxi**

---

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para un solo uso, deberá eliminarse cualquier resto de la solución sin utilizar.

---

## **6. Contenido del envase e información adicional**

---

### **Composición de Aloxi**

- El principio activo es palonosetrón (como clorhidrato). Cada ml de solución contiene 50 microgramos de palonosetrón. Cada vial de 5 ml de solución contiene 250 microgramos de palonosetrón.



- Los demás componentes son manitol, edetato disódico, citrato sódico, ácido cítrico monohidrato, agua para inyectables, hidróxido sódico y ácido clorhídrico.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Aloxi solución inyectable es una solución transparente e incolora y se presenta en un envase de un vial de cristal de tipo I con tapón de caucho de clorobutilo siliconizado y cápsula de aluminio, que contiene 5 ml de la solución. Cada vial contiene una dosis.

Se presenta en envases de 1 vial que contiene 5 ml de solución.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

## Prospecto: información para el paciente

### Aloxi 500 microgramos cápsulas blandas Palonosetrón

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Aloxi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aloxi
3. Cómo tomar Aloxi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aloxi
6. Contenido del envase e información adicional

---

#### 1. Qué es Aloxi y para qué se utiliza

---

Aloxi contiene el principio activo palonosetrón, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados «antagonistas de la serotonina (5HT<sub>3</sub>)».

Aloxi se utiliza en adultos para frenar el malestar general (náuseas y vómitos) cuando reciben tratamientos para el cáncer conocidos como quimioterapia.

Este medicamento actúa bloqueando la acción de una sustancia química llamada serotonina, que puede producirle náuseas o vómitos.

---

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aloxi

---

##### No use Aloxi:

- si es alérgico a palonosetrón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No tome Aloxi si lo anterior aplica en su caso. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Aloxi si:

- tiene un bloqueo en el intestino o ha tenido estreñimiento repetido en el pasado;
- ha tenido problemas de corazón o tiene antecedentes familiares de problemas de corazón, tales como cambios en el latido cardiaco («prolongación del intervalo QT»);
- tiene un desequilibrio de ciertos minerales en la sangre que no se ha tratado, tales como el potasio y el magnesio.

##### Niños

No administrar este medicamento a niños.

### **Otros medicamentos y Aloxi**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En concreto, infórmeles si está tomando los siguientes medicamentos:

### **Medicamentos para la depresión o la ansiedad**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando algún medicamento para la depresión o la ansiedad, incluidos:

- los medicamentos llamados SSRI («inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina»), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram;
- los medicamentos llamados SNRI («inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina»), como venlafaxina y duloxetina (pueden dar lugar al desarrollo del síndrome serotoninérgico y se deben utilizar con precaución).

Si alguno de los puntos anteriores aplica en su caso (o si tiene dudas), consulte a su médico o enfermero antes de tomar Aloxi.

### **Medicamentos que pueden afectar a su latido cardiaco**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando algún medicamento que afecte a su latido cardiaco. Esto se debe a que estos medicamentos pueden causar problemas en el latido cardiaco cuando se toman con Aloxi. Estos medicamentos son:

- los medicamentos para los problemas de corazón, como amiodarona, nicardipino y quinidina;
- los medicamentos para las infecciones, como moxifloxacino y eritromicina;
- los medicamentos para los problemas graves de salud mental, como haloperidol, clorpromazina, quetiapina y tioridazina;
- un medicamento para tratar el malestar general (náuseas y vómitos) llamado domperidona.

Si alguno de los puntos anteriores aplica en su caso (o si tiene dudas), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Aloxi. Esto se debe a que estos medicamentos pueden causar problemas en el latido cardiaco cuando se toman con Aloxi.

### **Embarazo**

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, el médico no usará Aloxi a menos que sea claramente necesario. Esto se debe a que no sabemos si Aloxi es perjudicial para el niño.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

### **Lactancia**

Se desconoce si Aloxi se encuentra en la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento si está en periodo de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentir mareos o cansancio después de tomar este medicamento. Si le ocurre esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

### **Aloxi contiene sorbitol y puede contener restos de soja**

Este medicamento contiene 7 mg de sorbitol (un tipo de azúcar) en cada cápsula. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aloxi puede contener restos de lecitina derivados de la soja. No tome este medicamento si es alérgico al cacahuete o a la soja. Acuda a su médico inmediatamente si aprecia cualquier signo de reacción alérgica. Los signos pueden incluir ronchas, erupción cutánea, picor, dificultad respiratoria o

hinchazón, hinchazón de boca, cara, labios, lengua o garganta, y algunas veces bajada de la tensión arterial.

---

### 3. Cómo tomar Aloxi

---

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- La dosis recomendada es una cápsula (500 microgramos).
- Normalmente tomará la cápsula unos 60 minutos antes del inicio de su quimioterapia.
- Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos.

No se recomienda tomar Aloxi en los días siguientes a la quimioterapia a menos que vaya a recibir otro ciclo de quimioterapia.

#### **Si toma más Aloxi del que debe**

Si cree que puede haber tomado más del que debiera, informe a su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Aloxi**

Es poco probable que se olvide tomar este medicamento. Sin embargo, si cree que se ha olvidado tomar la dosis, informe a su médico inmediatamente.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Aloxi**

No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico. Si decide no tomar Aloxi (u otro medicamento similar), es probable que la quimioterapia le produzca malestar general (náuseas y vómitos).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

---

### 4. Posibles efectos adversos

---

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Pueden producirse los siguientes efectos adversos con este medicamento:

#### **Efectos adversos graves**

Informe a su médico de inmediato si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- reacción alérgica: los signos pueden incluir hinchazón de labios, cara, lengua o garganta, dificultad respiratoria o desmayo, erupción cutánea con picor y ronchas (urticaria). Esta reacción es muy rara: puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas.

Informe a su médico de inmediato si observa alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

#### **Otros efectos adversos**

Informe a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza.

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- problemas para dormir;
- dificultad respiratoria;
- hinchazón de ojos;
- impulsos eléctricos anormales en el corazón;
- estreñimiento;

- náuseas;
- niveles altos de bilirrubina (un marcador de problemas hepáticos) en la sangre;
- dolor muscular.

Informe a su médico si observa alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

---

## **5. Conservación de Aloxi**

---

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

---

## **6. Contenido del envase e información adicional**

---

### **Composición de Aloxi**

- El principio activo es palonosetrón. Cada cápsula contiene 500 microgramos de palonosetrón (como hidrocloreto).
- Los demás componentes son monocaprilcaproato de glicerol (tipo I), oleato de poliglicerol, glicerol, agua purificada, butil hidroxianisol, gelatina, sorbitol y dióxido de titanio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Aloxi 500 microgramos cápsulas blandas son cápsulas blandas, lisas, beige claras, opacas, de redondas a ovaladas, y rellenas de una solución amarillenta transparente. Se presentan en envases blíster de poliamida/aluminio/PVC que contienen una o cinco cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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