

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aloxi 250 microgrammi soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 250 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Aloxi è indicato negli adulti per:

- la prevenzione della nausea e del vomito acuti, associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena,
- la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

Aloxi è indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 mese per:

- la prevenzione della nausea e del vomito acuti associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena e per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aloxi deve essere utilizzato esclusivamente prima della somministrazione della chemioterapia. Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario, sotto opportuna supervisione medica.

#### Posologia

##### *Adulti*

250 microgrammi di palonosetron somministrati in un unico bolo endovenoso, circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia. Aloxi deve essere iniettato nell'arco di 30 secondi.

L'efficacia di Aloxi nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata con l'aggiunta di un corticosteroide, somministrato prima della chemioterapia.

##### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento della dose per gli anziani.

## *Popolazione pediatrica*

### *Bambini e adolescenti (da 1 mese a 17 anni di età):*

20 microgrammi/kg (la dose massima totale non deve superare 1500 microgrammi) di palonosetron, somministrati come singola infusione endovenosa di 15 minuti a partire da circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia.

La sicurezza e l'efficacia di Aloxi nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. I dati sull'uso di Aloxi nella prevenzione della nausea e del vomito in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati.

### *Compromissione epatica*

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione renale. Non sono disponibili dati per pazienti con insufficienza renale terminale sottoposti a emodialisi.

### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione. Due casi di costipazione con ritenzione fecale che ha reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 750 microgrammi.

A tutti i livelli di dosaggio testati, palonosetron non ha indotto un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc. Uno studio specifico approfondito del QT/QTc è stato condotto su volontari sani per ottenere dati definitivi a dimostrazione dell'effetto del palonosetron sul QT/QTc (vedere paragrafo 5.1).

Tuttavia, come per gli altri 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, è necessario essere prudenti nell'uso di palonosetron in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di 5-HT<sub>3</sub> antagonisti.

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina con l'uso di 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci serotonergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia un'opportuna osservazione dei pazienti relativamente all'esordio di sintomi simili alla sindrome da serotonina.

Aloxi non deve essere utilizzato per la prevenzione o il trattamento di nausea e vomito nei giorni successivi alla chemioterapia, se non associato alla somministrazione di un'altra chemioterapia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, pertanto è essenzialmente “privo di sodio”.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi in vitro, palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

##### Agenti chemioterapici

Negli studi preclinici, palonosetron non ha inibito l'attività antitumorale dei cinque agenti chemioterapici testati (cisplatino, ciclofosfamide, citarabina, doxorubicina e mitomicina C).

##### Metoclopramide

In uno studio clinico, non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra un'unica dose endovenosa di palonosetron e la concentrazione allo steady-state di metoclopramide orale, che è un inibitore del CYP2D6.

##### Induttori e inibitori del CYP2D6

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata dimostrata l'assenza di effetti significativi sulla clearance di palonosetron, quando questo è stato somministrato in concomitanza con induttori del CYP2D6 (dexametasone e rifampicina) e inibitori del CYP2D6 (tra cui amiodarone, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, chinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina).

##### Corticosteroidi

Palonosetron è stato somministrato senza problemi con corticosteroidi.

##### Farmaci serotonergici (per es. SSRI e SNRI)

Sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina successivamente all'uso concomitante di 5-HT<sub>3</sub> antagonisti e di altri farmaci serotonergici (compresi SSRI e SNRI).

##### Altri medicinali

Palonosetron è stato somministrato senza problemi con medicinali analgesici, antiemetici/antinausea, antispastici e anticolinergici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Per Palonosetron non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 5.3).

Non vi sono esperienze di somministrazione di palonosetron durante la gravidanza umana. Pertanto, palonosetron non deve essere utilizzato in donne in stato di gravidanza, a meno che il medico non lo ritenga essenziale.

##### Allattamento

Data l'assenza di dati riguardanti l'escrezione di palonosetron nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia.

##### Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto del palonosetron sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Dato che palonosetron può indurre capogiro, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti quando guidano o usano macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In studi clinici in adulti a una dose di 250 microgrammi (totale 633 pazienti), le reazioni avverse più comunemente osservate, almeno possibilmente collegate a Aloxi, sono state cefalea (9 %) e costipazione (5 %).

Negli studi clinici, sono state osservate le seguenti reazioni avverse (RA) come possibilmente o probabilmente legate a Aloxi. Queste sono state classificate come comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) o non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Reazioni avverse molto rare ( $< 1/10.000$ ) sono state segnalate nella fase post-marketing.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Molto raro° (&lt;1/10.000)</b>
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, anafilassi, reazioni anafilattiche/ anafilattoidi e shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperkaliemia, alterazioni metaboliche, ipocalcemia, ipokaliemia, anoressia, iperglicemia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Ansia, umore euforico	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Sonnolenza, insonnia, parestesia, ipersonnia, neuropatia sensoriale periferica	
Patologie dell'occhio		Irritazione oculare, ambliopia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Cinetosi, tinnito	
Patologie cardiache		Tachicardia, bradicardia, extrasistoli, ischemia miocardica, tachicardia sinusale, aritmia sinusale, extrasistoli sopraventricolari	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione, alterazione del colore della vena, distensione della vena	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Costipazione, diarrea	Dispepsia, dolori addominali, dolore all'addome superiore, secchezza della bocca, flatulenza	
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica, rash con prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria, glicosuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, piressia, affaticamento, sensazione di calore, malessere di tipo influenzale	Reazione nella sede d'iniezione*

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Molto raro<sup>°</sup> (&lt;1/10.000)</b>
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi, QT prolungato all'elettrocardiogramma	

<sup>°</sup> Dall'esperienza post-marketing

\* Comprende i seguenti: bruciore, indurimento, fastidio e dolore.

#### *Popolazione pediatrica*

Negli studi clinici pediatrici per la prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, 402 pazienti hanno ricevuto una singola dose di palonosetron (3, 10 o 20 mcg/kg). Le seguenti reazioni avverse comuni o non comuni sono state segnalate per palonosetron, nessuna delle quali aveva una frequenza > 1%.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Reazioni avverse non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, discinesia
Patologie cardiache		Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma disturbo della conduzione, tachicardia sinusale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea, epistassi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica, prurito, alterazione della cute, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore nella sede dell'infusione, reazione nella sede dell'infusione, dolore

Le reazioni avverse sono state valutate nei pazienti pediatrici trattati con palonosetron per un massimo di 4 cicli di chemioterapia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Negli studi clinici negli adulti sono stati utilizzati dosaggi fino a 6 mg. Il gruppo di dosaggio più elevato ha dimostrato un'incidenza di reazioni avverse paragonabile a quella degli altri gruppi di dosaggio e non sono stati osservati effetti di correlazione dose-risposta. Nell'improbabile eventualità di sovradosaggio con Aloxi, questo deve essere trattato con terapia di supporto. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi, tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio con Aloxi.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici pediatrici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT<sub>3</sub>), codice ATC: A04AA05

Palonosetron è un antagonista recettoriale selettivo ad elevata affinità per il recettore 5HT<sub>3</sub>. In due studi randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.132 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena, comprendente cisplatino  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>, carboplatino, ciclofosfamide  $\leq 1.500$  mg/m<sup>2</sup> e doxorubicina  $> 25$  mg/m<sup>2</sup>, palonosetron 250 microgrammi e 750 microgrammi sono stati confrontati con ondansetron 32 mg (emivita 4 ore) o dolasetron 100 mg (emivita 7,3 ore) somministrati per via endovenosa il 1° Giorno, senza dexametasone.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, su un totale di 667 pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena, comprendente cisplatino  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide  $> 1.500$  mg/m<sup>2</sup> e dacarbazina, palonosetron 250 microgrammi e 750 microgrammi sono stati confrontati con ondansetron 32 mg somministrati per via endovenosa il 1° Giorno. Il dexametasone è stato somministrato come profilassi, prima della chemioterapia, nel 67 % dei pazienti.

Gli studi pivotal non sono stati concepiti per valutare l'efficacia del palonosetron nella nausea e nel vomito a insorgenza ritardata. L'attività antiemetica è stata osservata nel corso di 0-24 ore, 24-120 ore e 0-120 ore. I risultati per gli studi sulla chemioterapia moderatamente emetogena e per lo studio sulla chemioterapia altamente emetogena sono riassunti nelle tabelle seguenti.

Palonosetron è risultato non inferiore rispetto ai farmaci di confronto nella fase acuta dell'emesi, sia in contesto moderatamente che altamente emetogeno.

Sebbene non sia stata dimostrata l'efficacia comparativa di palonosetron in cicli multipli in studi clinici controllati, 875 pazienti arruolati nei 3 studi di fase III hanno continuato uno studio di sicurezza in aperto e sono stati trattati con 750 microgrammi di palonosetron per 9 cicli supplementari di chemioterapia. La sicurezza generale è stata mantenuta durante tutti i cicli.

**Tabella 1: Percentuale di pazienti<sup>a</sup> rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a ondansetron**

	Aloxi 250 microgrammi (n= 189)	Ondansetron 32 milligrammi (n=185)	Delta	
	%	%	%	
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>				<b>97,5 % IC<sup>b</sup></b>
0 – 24 ore	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24 – 120 ore	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0 – 120 ore	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
<b>Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)</b>				<b>valore p<sup>c</sup></b>
0 – 24 ore	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 ore	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 ore	63,0	44,9	18,1	0,001
<b>Assenza di nausea (Scala Likert)</b>				<b>valore p<sup>c</sup></b>
0 – 24 ore	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 ore	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 ore	45,0	36,2	8,8	NS

<sup>a</sup> Coorte intent-to-treat

<sup>b</sup> Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Aloxi e il farmaco di confronto

<sup>c</sup> Test Chi quadrato. Livello di significatività a  $\alpha=0,05$ .

**Tabella 2: Percentuale di pazienti<sup>a</sup> rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a dolasetron**

	Aloxi 250 microgrammi (n= 185)	Dolasetron 100 milligrammi (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>	<b>97,5 % IC<sup>b</sup></b>			
0 – 24 ore	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24 – 120 ore	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0 – 120 ore	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
<b>Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)</b>	<b>valore p<sup>c</sup></b>			
0 – 24 ore	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 ore	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 ore	41,8	30,9	10,9	0,027
<b>Assenza di nausea (Scala Likert)</b>	<b>valore p<sup>c</sup></b>			
0 – 24 ore	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 ore	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 ore	33,9	22,5	11,4	0,014

<sup>a</sup> Coorte intent-to-treat

<sup>b</sup> Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Aloxi e il farmaco di confronto

<sup>c</sup> Test Chi quadrato. Livello di significatività a  $\alpha=0,05$ .

**Tabella 3: Percentuale di pazienti<sup>a</sup> rispondenti, per gruppo di trattamento e fase, nello studio sulla chemioterapia altamente emetogena rispetto a ondansetron**

	Aloxi 250 microgrammi (n= 223)	Ondansetron 32 milligrammi (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>				<b>97,5 % IC<sup>b</sup></b>
0 – 24 ore	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24 – 120 ore	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0 – 120 ore	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
<b>Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)</b>				<b>valore p<sup>c</sup></b>
0 – 24 ore	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 ore	40,8	35,3	5,5	NS
0 – 120 ore	37,7	29,0	8,7	NS
<b>Assenza di nausea (Scala Likert)</b>				<b>valore p<sup>c</sup></b>
0 – 24 ore	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 ore	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 ore	33,6	32,1	1,5	NS

<sup>a</sup> Coorte intent-to-treat

<sup>b</sup> Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Aloxi e il farmaco di confronto

<sup>c</sup> Test Chi quadrato. Livello di significatività a  $\alpha=0,05$ .

In studi clinici su nausea e vomito indotti da chemioterapia (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV), l'effetto del palonosetron su pressione arteriosa, frequenza cardiaca e parametri ECG, incluso il QTc, è stato paragonabile a quello di ondansetron e dolasetron. In studi non clinici, palonosetron ha dimostrato la capacità di bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e di prolungare la durata del potenziale d'azione.

L'effetto del palonosetron sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina), in uomini e donne adulti. L'obiettivo era valutare gli effetti sull'ECG del palonosetron somministrato per via endovenosa, a dosi singole di 0,25, 0,75 o 2,25 mg, in 221 soggetti sani. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto sulla durata dell'intervallo QT/QTc, né su altri intervalli dell'ECG, a dosi fino a 2,25 mg. Non sono state rilevate variazioni clinicamente significative su frequenza cardiaca, conduzione atrioventricolare (AV) e ripolarizzazione cardiaca.

#### Popolazione pediatrica

##### Prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV):

La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 3 µg/kg e 10 µg/kg sono state esaminate nel primo studio clinico in 72 pazienti, nelle seguenti fasce d'età: da >28 giorni a 23 mesi (12 pazienti), da 2 a 11 anni (31 pazienti) e da 12 a 17 anni (29 pazienti), sottoposti a chemioterapia altamente o moderatamente emetogena. Non sono emersi problemi inerenti la sicurezza in nessuno dei due livelli posologici. La variabile di efficacia primaria è stata la percentuale di pazienti con risposta completa (CR, definita come nessun episodio emetico e nessuna terapia di salvataggio), durante le prime 24 ore dall'inizio della somministrazione della chemioterapia. L'efficacia dopo somministrazione di palonosetron 10 µg/kg, rispetto a palonosetron 3 µg/kg, è stata rispettivamente del 54,1% e 37,1%.

L'efficacia di Aloxi per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia in pazienti oncologici pediatrici è stata dimostrata in un secondo studio pivotal di non inferiorità, che ha confrontato una singola infusione endovenosa di palonosetron con un regime di ondansetron per via e.v. In totale 493 pazienti pediatrici di età compresa tra 64 giorni e 16,9 anni, sottoposti a chemioterapia moderatamente (69,2%) o altamente (30,8%) emetogena, sono stati trattati con palonosetron 10 µg/kg (massimo 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (massimo 1,5 mg) o ondansetron

(3 x 0,15 mg/kg, dose totale massima 32 mg) 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia emetogena durante il Ciclo 1. In tutti i gruppi di trattamento, la maggior parte dei pazienti era già stata sottoposta a precedente chemioterapia (78,5%). Le chemioterapie emetogene somministrate comprendevano doxorubicina, ciclofosfamide (< 1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamide, cisplatino, dactinomicina, carboplatino e daunorubicina. Corticosteroidi adiuvanti, incluso desametasone, sono stati somministrati con la chemioterapia nel 55% dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa nella fase acuta del primo ciclo di chemioterapia, definita come assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio nelle prime 24 ore dall'inizio della chemioterapia. L'efficacia è stata stabilita sulla base della dimostrazione della non inferiorità di palonosetron per via endovenosa, rispetto a ondansetron per via endovenosa. I criteri di non inferiorità erano soddisfatti se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5%, per la differenza nei tassi di risposta completa di palonosetron per via endovenosa meno ondansetron per via endovenosa, era maggiore di -15%. Nei gruppi palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetron, la percentuale di pazienti con CR<sub>0-24h</sub> è stata del 54,2%, 59,4% e 58,6%. Poiché l'intervallo di confidenza al 97,5% (test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato) della differenza nella CR<sub>0-24h</sub> tra palonosetron 20 µg/kg e ondansetron era [-11,7%, 12,4%], la dose di palonosetron di 20 µg/kg ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ondansetron.

Anche se questo studio ha dimostrato che i pazienti pediatrici richiedono una dose di palonosetron più elevata rispetto agli adulti per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia, il profilo di sicurezza è coerente con quello accertato negli adulti (vedere paragrafo). Le informazioni di farmacocinetica sono fornite nel paragrafo 5.2.

#### Prevenzione di nausea e vomito post-operatori (post operative nausea and vomiting, PONV):

Sono stati condotti due studi clinici pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 1 µg/kg e 3 µg/kg sono state confrontate nel primo studio clinico in 150 pazienti, nelle seguenti fasce d'età: da >28 giorni a 23 mesi (7 pazienti), da 2 a 11 anni (96 pazienti) e da 12 a 16 anni (47 pazienti), sottoposti a intervento chirurgico in elezione. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento. La percentuale di pazienti senza emesi durante le 0-72 ore post-operatorie è stata simile dopo la somministrazione di palonosetron 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% vs 84%).

Il secondo studio clinico pediatrico era uno studio di non inferiorità multicentrico, in doppio cieco, *double-dummy*, randomizzato, a gruppi paralleli, con controllo attivo, a dose singola, che ha confrontato palonosetron e.v. (1 µg/kg, max 0,075 mg) rispetto a ondansetron e.v. Hanno partecipato in totale 670 pazienti chirurgici pediatrici, di età compresa tra 30 giorni e 16,9 anni. L'endpoint primario di efficacia, la risposta completa (CR: assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio) durante le prime 24 ore post-operatorie, è stato raggiunto nel 78,2% dei pazienti del gruppo palonosetron e nell'82,7% dei pazienti del gruppo ondansetron. Dato il margine di non inferiorità pre-specificato di -10%, l'intervallo di confidenza di non inferiorità statistica secondo il test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato per la differenza nell'endpoint primario, la risposta completa (CR), è stato [-10,5, 1,7%]; pertanto, la non inferiorità non è stata dimostrata. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento.

Per informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa, un calo iniziale delle concentrazioni plasmatiche è seguito dalla lenta eliminazione dall'organismo, con un'emivita terminale di eliminazione media di circa 40 ore. La concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) media e l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC<sub>0-∞</sub>) sono generalmente proporzionali alla dose, nel range di dosaggio di 0,3-90 µg/kg in soggetti sani e in pazienti oncologici.

In seguito alla somministrazione endovenosa di palonosetron 0,25 mg a giorni alterni, per 3 dosi, in 11 pazienti con carcinoma testicolare, l'aumento medio ( $\pm$  DS) della concentrazione plasmatica dal Giorno 1 al Giorno 5 è stato del  $42 \pm 34$  %. Dopo somministrazione endovenosa di palonosetron 0,25 mg una volta al giorno per 3 giorni, in 12 soggetti sani, l'aumento medio ( $\pm$  DS) della concentrazione plasmatica di palonosetron dal Giorno 1 al Giorno 3 è stato del  $110 \pm 45$  %.

Le simulazioni farmacocinetiche dimostrano che l'esposizione complessiva ( $AUC_{0-\infty}$ ) di 0,25 mg di palonosetron per via endovenosa, somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi, è stata simile a una dose endovenosa singola di 0,75 mg, sebbene la  $C_{max}$  della dose singola di 0,75 mg fosse più elevata.

#### Distribuzione

Palonosetron alla dose raccomandata è ampiamente distribuito nell'organismo, con un volume di distribuzione di circa 6,9-7,9 l/kg. Palonosetron si lega per circa il 62 % alle proteine plasmatiche.

#### Biotrasformazione

Palonosetron viene eliminato per una duplice via, circa il 40 % viene eliminato per via renale e circa il 50 % viene metabolizzato a formare due metaboliti primari, che presentano meno dell'1 % dell'attività antagonista del recettore 5HT<sub>3</sub> di palonosetron. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il CYP2D6 e, in misura minore, gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2 sono coinvolti nel metabolismo del palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti (PM) e rapidi (EM) dei substrati del CYP2D6. Palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

#### Eliminazione

Dopo una singola somministrazione endovenosa di 10 microgrammi/kg di [<sup>14</sup>C]-palonosetron, circa l'80 % della dose è stata recuperata entro 144 ore nelle urine, laddove palonosetron rappresentava circa il 40 % della dose somministrata, sotto forma di principio attivo immodificato. Dopo una somministrazione in un unico bolo endovenoso in soggetti sani, la clearance totale dell'organismo di palonosetron era di  $173 \pm 73$  ml/min e la clearance renale era di  $53 \pm 29$  ml/min. La bassa clearance totale dell'organismo e il grande volume di distribuzione hanno comportato un'emivita terminale di eliminazione nel plasma di circa 40 ore. Il dieci per cento dei pazienti ha un'emivita terminale di eliminazione superiore a 100 ore.

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

##### *Anziani*

L'età non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

##### *Sesso*

Il sesso non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

##### *Popolazione pediatrica*

I dati di farmacocinetica per Aloxi e.v. in dose singola sono stati ottenuti da un sottoinsieme di pazienti oncologici pediatrici (n=280), trattati con 10  $\mu$ g/kg o 20  $\mu$ g/kg. Quando la dose è stata incrementata da 10  $\mu$ g/kg a 20  $\mu$ g/kg, si è osservato un aumento proporzionale alla dose dell'AUC media. Dopo l'infusione endovenosa in dose singola di Aloxi 20  $\mu$ g/kg, il picco di concentrazione plasmatica ( $C_T$ ) riportato al termine dell'infusione di 15 minuti era altamente variabile in tutte le fasce d'età e tendeva a essere inferiore nei pazienti < 6 anni di età, rispetto ai pazienti pediatrici di età superiore. L'emivita mediana è stata di 29,5 ore nelle fasce d'età complessive e variava da circa 20 a 30 ore tra le fasce d'età, dopo la somministrazione di 20  $\mu$ g/kg.

La clearance corporea totale (l/h/kg) nei pazienti da 12 a 17 anni è risultata simile a quella osservata nei pazienti adulti sani. Non vi sono differenze evidenti nel volume di distribuzione espresso in l/kg.

**Tabella 4: Parametri di farmacocinetica nei pazienti oncologici pediatrici dopo infusione endovenosa di Aloxi a una dose di 20 µg/kg nell'arco di 15 min e nei pazienti oncologici adulti trattati con dosi di 3 e 10 µg/kg di palonosetron per bolo endovenoso.**

	Pazienti oncologici pediatrici <sup>a</sup>				Pazienti oncologici adulti <sup>b</sup>	
	< 2 anni	da 2 a < 6 anni	da 6 a < 12 anni	da 12 a < 17 anni	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> , ore	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
Clearance <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)
Volume di distribuzione <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> Parametri di farmacocinetica espressi come media geometrica (CV), eccetto per T<sub>1/2</sub> che rappresenta valori mediani.

<sup>b</sup> Parametri di farmacocinetica espressi come media aritmetica (DS)

<sup>c</sup> Clearance e volume di distribuzione nei pazienti pediatrici sono stati calcolati con aggiustamento per il peso dai gruppi trattati con dose di 10 µg/kg e di 20 µg/kg combinati. Negli adulti, i diversi livelli di dose sono indicati nel titolo della colonna.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> è riportato per i pazienti oncologici pediatrici, mentre V<sub>z</sub> è riportato per i pazienti oncologici adulti.

#### *Compromissione renale*

Una compromissione renale lieve-moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. Una compromissione renale grave riduce la clearance renale, tuttavia la clearance totale dell'organismo in questi pazienti è simile a quella dei soggetti sani. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti emodializzati.

#### *Compromissione epatica*

La compromissione epatica non influisce significativamente sulla clearance totale dell'organismo di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media del palonosetron risultano aumentate nei soggetti con compromissione epatica grave, ciò non richiede una riduzione della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Gli studi preclinici indicano che il palonosetron, solo a concentrazioni molto elevate, può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce almeno 30 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del surrene) e tumori cutanei nei ratti ma non nei topi. I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che Aloxi è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati sono ritenuti di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Sodio edetato  
Sodio citrato  
Acido citrico monoidrato  
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.  
All'apertura del flaconcino, utilizzare immediatamente ed eliminare la soluzione eventualmente inutilizzata.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo di gomma clorobutile siliconata e cappuccio in alluminio. Disponibile in confezioni da 1 flaconcino contenente 5 ml di soluzione.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Solo monouso, la soluzione eventualmente inutilizzata deve essere eliminata. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublino 15  
Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/306/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2005  
Data del rinnovo più recente: 23 marzo 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aloxi 500 microgrammi capsule molli

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula contiene 500 microgrammi di palonosetron (come cloridrato).

Eccipiente(i):

Ogni capsula contiene 7 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula molle.

Capsule di gelatina molli, da rotonde a ovali, lisce, opache, di colore beige chiaro, contenenti una soluzione limpida di colore giallastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Aloxi è indicato negli adulti per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Aloxi deve essere utilizzato esclusivamente prima della somministrazione della chemioterapia.

#### Posologia

##### Adulti

500 microgrammi di palonosetron somministrati per via orale, circa un'ora prima dell'inizio della chemioterapia.

##### Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose per gli anziani.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Aloxi nei bambini non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 e nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

##### Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica.

### Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione renale.  
Non sono disponibili dati per pazienti con insufficienza renale terminale sottoposti a emodialisi.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.  
Aloxi può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione. Due casi di costipazione con ritenzione fecale che ha reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 750 microgrammi.

A tutti i livelli di dosaggio testati, palonosetron non ha indotto un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT corretto (QTc). Uno studio specifico approfondito del QT/QTc è stato condotto su volontari sani per ottenere dati definitivi a dimostrazione dell'effetto del palonosetron sul QT/QTc (vedere paragrafo 5.1).

Tuttavia, come per gli altri 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, è necessario essere prudenti nell'uso di palonosetron in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di 5-HT<sub>3</sub> antagonisti.

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina con l'uso di 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci serotonergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia un'opportuna osservazione dei pazienti relativamente all'esordio di sintomi simili alla sindrome da serotonina.

Aloxi non deve essere utilizzato per la prevenzione o il trattamento di nausea e vomito nei giorni successivi alla chemioterapia, se non associato alla somministrazione di un'altra chemioterapia.

Aloxi contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Aloxi capsule può contenere inoltre tracce di lecitina di soia. Pertanto, i pazienti con ipersensibilità nota alle arachidi o alla soia devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare segni di reazione allergica.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi *in vitro*, palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

### Medicinali chemioterapici

Negli studi preclinici, palonosetron non ha inibito l'attività antitumorale dei cinque agenti chemioterapici testati (cisplatino, ciclofosfamide, citarabina, doxorubicina e mitomicina C).

### Metoclopramide

In uno studio clinico, non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra un'unica dose endovenosa di palonosetron e la concentrazione allo steady-state di metoclopramide orale, che è un inibitore del CYP2D6.

### Induttori e inibitori del CYP2D6

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata dimostrata l'assenza di effetti significativi sulla clearance di palonosetron, quando questo è stato somministrato in concomitanza con induttori del CYP2D6 (dexametasone e rifampicina) e inibitori del CYP2D6 (tra cui amiodarone, celecoxib, clorpromazina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, chinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina).

### Corticosteroidi

Palonosetron è stato somministrato senza problemi con corticosteroidi.

### Farmaci serotonergici (per es. SSRI e SNRI)

Sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina successivamente all'uso concomitante di 5-HT<sub>3</sub> antagonisti e di altri farmaci serotonergici (compresi SSRI e SNRI).

### Altri medicinali

Palonosetron è stato somministrato senza problemi con medicinali analgesici, antiemetici/antinausea, antispastici e anticolinergici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per Palonosetron non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono esperienze di somministrazione di palonosetron durante la gravidanza umana, pertanto, palonosetron non deve essere utilizzato in donne in stato di gravidanza, a meno che il medico non lo ritenga essenziale.

### Allattamento

Data l'assenza di dati riguardanti l'escrezione di palonosetron nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento.

### Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di palonosetron sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Dato che palonosetron può indurre capogiro, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti quando guidano veicoli o usano macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

In studi clinici a una dose di 500 microgrammi (totale 161 pazienti), la reazione avversa più comunemente osservata, almeno possibilmente collegata ad Aloxi, è stata cefalea (3,7 %).

Negli studi clinici, sono state osservate le seguenti reazioni avverse (RA) come possibilmente o probabilmente legate a Aloxi. Queste sono state classificate come comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) o non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Classificazione per sistemi e organi	RA comuni	RA non comuni
Disturbi psichiatrici		Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie dell'occhio		Gonfiore oculare
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare di primo grado, blocco atrioventricolare di secondo grado
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea
Patologie gastrointestinali		Costipazione, nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica

Nell'esperienza post-marketing, si sono verificati casi molto rari ( $< 1/10.000$ ) di reazioni di ipersensibilità con palonosetron soluzione iniettabile per uso endovenoso.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Negli studi clinici sono stati utilizzati dosaggi fino a 6 mg. Il gruppo di dosaggio più elevato ha dimostrato un'incidenza di reazioni avverse paragonabile a quella degli altri gruppi di dosaggio e non sono stati osservati effetti di correlazione dose-risposta. Nell'improbabile eventualità di sovradosaggio con Aloxi, questo deve essere trattato con terapia di supporto. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi, tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio con Aloxi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, Antagonisti della serotonina (5HT<sub>3</sub>), codice ATC: A04AA05

Palonosetron è un antagonista recettoriale selettivo ad elevata affinità per il recettore 5HT<sub>3</sub>. In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, su un totale di 635 pazienti destinati a sottoporsi a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena, una dose singola di 250 mcg, 500 mcg o 750 mcg di palonosetron capsule orali, somministrata un'ora prima della chemioterapia moderatamente emetogena, è stata confrontata con una dose singola di 250 mcg di Aloxi per via endovenosa, somministrata 30 minuti prima della chemioterapia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere desametasone o placebo, in aggiunta al trattamento assegnato. La maggior parte dei pazienti dello studio era di sesso femminile (73 %), di razza bianca (69 %) e mai sottoposta a precedente chemioterapia (59 %). L'attività antiemetica è stata osservata nel corso di 0-24 ore, 24-120 ore e 0-120 ore.

L'efficacia si è basata sulla dimostrazione della non inferiorità di dosi di palonosetron per via orale, rispetto alla formulazione endovenosa approvata. I criteri di non inferiorità sono stati soddisfatti se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 98,3 % a due code, per la differenza nei tassi di risposta completa della dose di palonosetron orale meno la formulazione endovenosa approvata, era maggiore di -15 %. Il margine di non inferiorità è stato del 15 %.

Come indicato nella Tabella 1, Aloxi capsule 500 microgrammi per via orale ha dimostrato la non inferiorità rispetto al farmaco di confronto attivo durante gli intervalli da 0 a 24 ore e da 0 a 120 ore; tuttavia, per il periodo da 24 a 120 ore, la non inferiorità non è stata dimostrata.

Sebbene non sia stata dimostrata l'efficacia comparativa di palonosetron in cicli multipli in studi clinici controllati, 217 pazienti sono stati arruolati in uno studio di sicurezza multicentrico in aperto e sono stati trattati con palonosetron capsule 750 microgrammi per 4 cicli di chemioterapia, in un totale di 654 cicli di chemioterapia. Circa il 74 % dei pazienti ha ricevuto inoltre una dose singola orale o endovenosa di desametasone, 30 minuti prima della chemioterapia. La risposta completa non è stata valutata formalmente per l'applicazione con cicli ripetuti. Tuttavia, in generale l'effetto antiemetico per l'intervallo 0-24 ore è stato simile nell'arco di tutti i cicli ripetuti consecutivi e la sicurezza generale è stata mantenuta durante tutti i cicli.

**Tabella 1: Percentuale di pazienti<sup>a</sup> rispondenti, per gruppo di trattamento e fase**

	Aloxi orale 500 microgrammi (n= 160)	Aloxi endovenoso 250 microgrammi (n=162)	Delta %	
	%	%	%	
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>				<b>98,3 % IC<sup>b</sup></b>
0-24 ore	76,3	70,4	5,9	[-6,5 %, 18,2 %]
24-120 ore	62,5	65,4	-2,9	[-16,3 %, 10,5 %]
0-120 ore	58,8	59,3	-0,5	[-14,2 %, 13,2 %]
<b>Controllo completo (risposta completa e solo nausea lieve)</b>				<b>valore p<sup>c</sup></b>
0 - 24 ore	74,4	68,5	5,9	NS
24 - 120 ore	56,3	62,3	-6,0	NS
0 - 120 ore	52,5	56,2	-3,7	NS
<b>Assenza di nausea (Scala Likert)</b>				<b>valore p<sup>c</sup></b>
0 - 24 ore	58,8	57,4	1,4	NS
24 - 120 ore	49,4	47,5	1,9	NS
0 - 120 ore	45,6	42,6	3,0	NS

<sup>a</sup> Coorte intent-to-treat

<sup>b</sup> Lo studio è stato concepito per dimostrare la non inferiorità. Un limite inferiore maggiore di -15 % dimostra la non inferiorità tra Aloxi orale e il farmaco di confronto Aloxi endovenoso

<sup>c</sup> Test Chi quadrato. Livelli di significatività ad alfa 0,0167 (aggiustati per i confronti multipli).

In studi non clinici, palonosetron ha dimostrato la capacità di bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e di prolungare la durata del potenziale d'azione. L'effetto del palonosetron sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina), in uomini e donne adulti. L'obiettivo era valutare gli effetti sull'ECG del palonosetron somministrato per via endovenosa, a dosi singole di 0,25, 0,75 o 2,25 mg, in 221 soggetti sani. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto sulla durata dell'intervallo QT/QTc, né su altri intervalli dell'ECG, a dosi fino a 2,25 mg. Non sono state rilevate variazioni clinicamente significative su frequenza cardiaca, conduzione atrioventricolare (AV) e ripolarizzazione cardiaca.

### Popolazione pediatrica

#### Prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV):

La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 3 µg/kg e 10 µg/kg sono state esaminate nel primo studio clinico in 72 pazienti, nelle seguenti fasce d'età: da >28 giorni a 23 mesi (12 pazienti), da 2 a 11 anni (31 pazienti) e da 12 a 17 anni (29 pazienti), sottoposti a chemioterapia altamente o moderatamente emetogena. Non sono emersi problemi inerenti la sicurezza in nessuno dei due livelli posologici. La variabile di efficacia primaria è stata la percentuale di pazienti con risposta completa (CR, definita come nessun episodio emetico e nessuna terapia di salvataggio), durante le prime 24 ore dall'inizio della somministrazione della chemioterapia. L'efficacia dopo somministrazione di palonosetron 10 µg/kg, rispetto a palonosetron 3 µg/kg, è stata rispettivamente del 54,1% e 37,1%.

L'efficacia di Aloxi per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia in pazienti oncologici pediatrici è stata dimostrata in un secondo studio pivotal di non inferiorità, che ha confrontato una singola infusione endovenosa di palonosetron con un regime di ondansetron per via e.v. In totale 493 pazienti pediatrici di età compresa tra 64 giorni e 16,9 anni, sottoposti a chemioterapia moderatamente (69,2%) o altamente (30,8%) emetogena, sono stati trattati con palonosetron 10 µg/kg (massimo 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (massimo 1,5 mg) o ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale massima 32 mg) 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia emetogena durante il Ciclo 1. In tutti i gruppi di trattamento, la maggior parte dei pazienti era già stata sottoposta a precedente chemioterapia (78,5%). Le chemioterapie emetogene somministrate comprendevano doxorubicina, ciclofosfamide (< 1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamide, cisplatino, dactinomicina, carboplatino e daunorubicina. Corticosteroidi adiuvanti, incluso desametasone, sono stati somministrati con la chemioterapia nel 55% dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa nella fase acuta del primo ciclo di chemioterapia, definita come assenza di vomito, assenza di conati di vomito e nessuna terapia di salvataggio nelle prime 24 ore dall'inizio della chemioterapia. L'efficacia è stata stabilita sulla base della dimostrazione della non inferiorità di palonosetron per via endovenosa, rispetto a ondansetron per via endovenosa. I criteri di non inferiorità erano soddisfatti se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5%, per la differenza nei tassi di risposta completa di palonosetron per via endovenosa meno ondansetron per via endovenosa, era maggiore di -15%. Nei gruppi palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg e ondansetron, la percentuale di pazienti con CR<sub>0-24h</sub> è stata del 54,2%, 59,4% e 58,6%. Poiché l'intervallo di confidenza al 97,5% (test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato) della differenza nella CR<sub>0-24h</sub> tra palonosetron 20 µg/kg e ondansetron era [-11,7%, 12,4%], la dose di palonosetron di 20 µg/kg ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ondansetron.

Anche se questo studio ha dimostrato che i pazienti pediatrici richiedono una dose di palonosetron più elevata rispetto agli adulti per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia, il profilo di sicurezza è coerente con quello accertato negli adulti (vedere paragrafo). Le informazioni di farmacocinetica sono fornite nel paragrafo 5.2.

#### Prevenzione di nausea e vomito post-operatori (post operative nausea and vomiting, PONV):

Sono stati condotti due studi clinici pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di palonosetron e.v. a dosi singole di 1 µg/kg e 3 µg/kg sono state confrontate nel primo studio clinico in 150 pazienti, nelle seguenti fasce d'età: da >28 giorni a 23 mesi (7 pazienti), da 2 a 11 anni (96 pazienti) e da 12 a 16 anni (47 pazienti), sottoposti a intervento chirurgico in elezione. Non sono emersi problemi inerenti la sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento. La percentuale di pazienti senza emesi durante le 0-72 ore post-operatorie è stata simile dopo la somministrazione di palonosetron 1 µg/kg e 3 µg/kg (88% vs 84%).

Il secondo studio clinico pediatrico era uno studio di non inferiorità multicentrico, in doppio cieco, *double-dummy*, randomizzato, a gruppi paralleli, con controllo attivo, a dose singola, che ha confrontato palonosetron e.v. (1 µg/kg, max 0,075 mg) rispetto a ondansetron e.v. Hanno partecipato in totale 670 pazienti chirurgici pediatrici, di età compresa tra 30 giorni e 16,9 anni. L'endpoint primario di efficacia, la risposta completa (CR: assenza di vomito, assenza di conati di vomito e

nessuna terapia di salvataggio) durante le prime 24 ore post-operatorie è stato raggiunto nel 78,2% dei pazienti del gruppo palonosetron e nell'82,7% dei pazienti del gruppo ondansetron. Dato il margine di non inferiorità pre-specificato di -10%, l'intervallo di confidenza di non inferiorità statistica secondo il test di Mantel-Haenszel aggiustato per lo strato per la differenza nell'endpoint primario, la risposta completa (CR), è stato [-10,5, 1,7%]; pertanto, la non inferiorità non è stata dimostrata. Non sono emersi problemi inerenti alla sicurezza in nessuno dei gruppi di trattamento.

Per informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il palonosetron è ben assorbito, con una biodisponibilità assoluta fino al 97 %. Dopo dosi orali singole utilizzando una soluzione tamponata, le concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) medie e l'area sotto la curva concentrazione/tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) sono state generalmente proporzionali alla dose, nel range di dosaggio da 3,0 a 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in soggetti sani.

In 36 soggetti sani di sesso maschile e femminile, trattati con una dose orale singola di palonosetron capsule 500 microgrammi, la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) di palonosetron è stata di  $0,81 \pm 0,17$  ng/ml (media  $\pm$  DS) e il tempo alla concentrazione massima ( $T_{max}$ ) è stato di  $5,1 \pm 1,7$  ore. Nei soggetti di sesso femminile (n=18), l'AUC media è stata del 35 % più elevata, mentre la  $C_{max}$  media è risultata del 26 % superiore rispetto ai soggetti di sesso maschile (n=18).

In 12 pazienti oncologici, trattati con una dose orale singola di palonosetron capsule 500 microgrammi un'ora prima della chemioterapia, la  $C_{max}$  è stata di  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml, mentre il  $T_{max}$  è stato di  $5,1 \pm 5,9$  ore. L'AUC è stata del 30 % più elevata nei pazienti oncologici rispetto ai soggetti sani.

Un pasto ad elevato contenuto di grassi non ha influito sulla  $C_{max}$  e sull'AUC del palonosetron orale. Pertanto, le capsule di Aloxi possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

### Distribuzione

Palonosetron alla dose raccomandata è ampiamente distribuito nell'organismo, con un volume di distribuzione di circa 6,9-7,9 l/kg. Palonosetron si lega per circa il 62 % alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione

Palonosetron viene eliminato per una duplice via, circa il 40 % viene eliminato per via renale e circa il 50 % viene metabolizzato a formare due metaboliti primari, che presentano meno dell'1 % dell'attività antagonista del recettore 5HT<sub>3</sub> di palonosetron. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il CYP2D6 e, in misura minore, gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2 sono coinvolti nel metabolismo del palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti (PM) e rapidi (EM) dei substrati del CYP2D6. Palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

### Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 750 microgrammi di [<sup>14</sup>C]-palonosetron a sei soggetti sani, dall'85 % al 93 % della radioattività totale è stata escreta nelle urine, e il 5 %-8 % è stato eliminato nelle feci. La quantità di palonosetron immutato escreto nelle urine ha rappresentato circa il 40 % della dose somministrata. In soggetti sani trattati con palonosetron capsule 500 microgrammi, l'emivita di eliminazione terminale ( $t_{1/2}$ ) di palonosetron è stata di  $37 \pm 12$  ore (media  $\pm$  DS), e nei pazienti oncologici il  $t_{1/2}$  è stato di  $48 \pm 19$  ore. Dopo una dose singola di circa 0,75 mg di palonosetron per via endovenosa, la clearance corporea totale del palonosetron nei soggetti sani è stata di  $160 \pm 35$  ml/h/kg (media  $\pm$  DS), mentre la clearance renale è stata di  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

## Farmacocinetica in popolazioni speciali

### Anziani

L'età non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

### Sesso

Il sesso non influisce sulla farmacocinetica di palonosetron. Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

### Pazienti pediatrici

I dati di farmacocinetica per Aloxi e.v. in dose singola sono stati ottenuti da un sottoinsieme di pazienti oncologici pediatrici (n=280), trattati con 10 µg/kg o 20 µg/kg. Quando la dose è stata incrementata da 10 µg/kg a 20 µg/kg, si è osservato un aumento proporzionale alla dose dell'AUC media. Dopo l'infusione endovenosa in dose singola di Aloxi 20 µg/kg, il picco di concentrazione plasmatica ( $C_T$ ) riportato al termine dell'infusione di 15 minuti era altamente variabile in tutte le fasce d'età e tendeva a essere inferiore nei pazienti < 6 anni di età, rispetto ai pazienti pediatrici di età superiore. L'emivita mediana è stata di 29,5 ore nelle fasce d'età complessive e variava da circa 20 a 30 ore tra le fasce d'età, dopo la somministrazione di 20 µg/kg.

La clearance corporea totale (l/h/kg) nei pazienti da 12 a 17 anni è risultata simile a quella osservata nei pazienti adulti sani. Non vi sono differenze evidenti nel volume di distribuzione espresso in l/kg.

**Tabella 2: Parametri di farmacocinetica nei pazienti oncologici pediatrici dopo infusione endovenosa di Aloxi a una dose di 20 µg/kg nell'arco di 15 min e nei pazienti oncologici adulti trattati con dosi di 3 e 10 µg/kg di palonosetron per bolo endovenoso.**

	Pazienti oncologici pediatrici <sup>a</sup>				Pazienti oncologici adulti <sup>b</sup>	
	< 2 anni	da 2 a < 6 anni	da 6 a < 12 anni	da 12 a < 17 anni	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> , ore	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
Clearance <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)
Volume di distribuzione <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> Parametri di farmacocinetica espressi come media geometrica (CV), eccetto per T<sub>1/2</sub> che rappresenta valori mediani.

<sup>b</sup> Parametri di farmacocinetica espressi come media aritmetica (DS)

<sup>c</sup> Clearance e volume di distribuzione nei pazienti pediatrici sono stati calcolati con aggiustamento per il peso dai gruppi trattati con dose di 10 µg/kg e di 20 µg/kg combinati. Negli adulti, i diversi livelli di dose sono indicati nel titolo della colonna.

<sup>d</sup> V<sub>ss</sub> è riportato per i pazienti oncologici pediatrici, mentre V<sub>z</sub> è riportato per i pazienti oncologici adulti.

#### Compromissione renale

Una compromissione renale lieve-moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. Una compromissione renale grave riduce la clearance renale, tuttavia la clearance totale dell'organismo in questi pazienti è simile a quella dei soggetti sani. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti emodializzati.

#### Compromissione epatica

La compromissione epatica non influisce significativamente sulla clearance totale dell'organismo di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media del palonosetron risultano aumentate nei soggetti con compromissione epatica grave, ciò non richiede una riduzione della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Gli studi preclinici indicano che il palonosetron, solo a concentrazioni molto elevate, può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi su animali riguardanti l'attraversamento della barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce almeno 15 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del surrene) e tumori cutanei nei ratti ma non nei topi.

I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che Aloxi è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati sono ritenuti di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Glicerolo mono caprilocaprato (tipo I)  
Poliglicerolo oleato  
Glicerolo  
Acqua depurata  
Butilidrossianisolo

#### Involucro della capsula:

Gelatina  
Sorbitolo  
Glicerolo  
Titanio biossido

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide/alluminio/PVC contenente una o cinque capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublino 15  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2005  
Data del rinnovo più recente: 23 marzo 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Aloxi soluzione iniettabile: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

Aloxi capsule molli: medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.