

Información para Prescribir Amplia

I. Denominación distintiva

ONICIT®

II. Denominación genérica

Palonosetrón

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Solución.

El frasco ampula contiene:

Clorhidrato de palonosetrón equivalente a	0.075 mg	o	0.25 mg
de palonosetrón			
Vehículo cbp	1.5 mL	o	5.0 mL

Solución amortiguadora de edetato disódico y citrato en agua para administración intravenosa (IV).

IV. Indicaciones Terapéuticas

ONICIT® está indicado para:

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

1. La prevención de náusea y vómito agudos asociados con el ciclo inicial y los ciclos repetidos de quimioterapia anti-cancerosa moderada y altamente emetogénica, y
2. La prevención de la náusea y el vómito tardíos asociados con el ciclo inicial y los ciclos repetidos de quimioterapia anti-cancerosa moderadamente emetogénica

Náusea y Vómito Postoperatorios

Prevención de Náusea y Vómito Postoperatorios (PONV) por hasta 24 horas después de la cirugía.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Propiedades Físicas y Químicas

El clorhidrato de palonosetrón es un polvo cristalino de color blanco a blanco pergamino. Es fácilmente soluble en agua, soluble en propilenglicol, y ligeramente soluble en etanol y 2-propanol.

Químicamente el clorhidrato de Palonosetrón es: clorhidrato de (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1Hbenz[de]isoquinolina. Su fórmula empírica es C₁₉H₂₄N₂O.HCl, y su peso molecular es 332.87. El clorhidrato de palonosetrón existe como un isómero único.

Farmacodinamia

El palonosetrón es un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ con una fuerte afinidad por este receptor y poca o nula afinidad para otros receptores.

La quimioterapia anti-cancerosa puede estar asociada con una alta incidencia de náusea y vómito, particularmente cuando se utilizan ciertos agentes como el cisplatino. Los receptores 5-HT₃ periféricos se localizan en las terminaciones del nervio vago y a nivel central en la zona quimiorreceptora desencadenante del área postrema. Se piensa que los agentes quimioterapéuticos producen náusea y vómito al liberar serotonina de las células enterocromafines del intestino delgado y que la serotonina liberada activa a los receptores 5-HT₃ localizados en las terminales aferentes vagales para iniciar el reflejo del vómito.

Información para Prescribir Amplia

La náusea y el vómito post-operatorio se ven influenciados por múltiples factores relacionados con el paciente, la cirugía y la anestesia, y se desencadenan por la liberación de 5-HT en una cascada de eventos neuronales que involucran tanto al sistema nervioso central como el tracto gastrointestinal. El receptor 5-HT₃ ha demostrado participar selectivamente en la respuesta emética.

En estudios clínicos de Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia (CINV, por sus siglas en inglés), se observó que el efecto del palonosetrón sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca, y los parámetros del ECG (electrocardiograma), incluyendo el intervalo QTc, fueron comparables al ondansetrón y el dolasetrón. En los estudios clínicos de Náusea y Vómito Postoperatorios (PONV, por sus siglas en inglés), el efecto de palonosetrón sobre el intervalo QTc no fue diferente al de placebo. En estudios *in vitro* se observó que el palonosetrón tiene la capacidad de bloquear los canales iónicos involucrados en la despolarización y repolarización ventricular y prolongar la duración del potencial de acción.

En un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlados con placebo y positivos (moxifloxacina), se evaluó el efecto de palonosetrón sobre el intervalo QTc en mujeres y hombres adultos. El objetivo fue evaluar los efectos ECG del palonosetrón administrado por vía IV, en dosis únicas de 0.25, 0.75 o 2.25 mg en 221 sujetos sanos. El estudio no demostró efectos sobre los intervalos ECG, incluyendo la duración del QTc (repolarización cardíaca) en dosis de hasta 2.25mg.

Farmacocinética

Absorción:

Después de la administración de una dosis intravenosa de palonosetrón en sujetos sanos y pacientes con cáncer, se observa una disminución inicial de la concentración plasmática seguida de una eliminación lenta del fármaco del organismo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) y el área bajo la curva de - concentración-tiempo ($ABC_{0-\infty}$) son por lo general proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 0.3–90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Después de la administración en seis pacientes con cáncer de una dosis IV única de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (o 0.21 mg/70 kg) de palonosetrón, la concentración plasmática máxima promedio (\pm DE, desviación estándar) se estimó en 5.6 ± 5.5 ng/mL y el ABC promedio fue de 35.8 ± 20.9 ng•hr/mL.

Después de la dosificación intravenosa de palonosetrón en pacientes sometidos a cirugía (histerectomía vaginal o abdominal), las características farmacocinéticas de palonosetrón fueron similares a las observadas en pacientes con cáncer.

Distribución:

El palonosetrón tiene un volumen de distribución de aproximadamente 8.3 ± 2.5 L/kg. Aproximadamente 62% del palonosetrón está unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

El palonosetrón se elimina por varias rutas, y aproximadamente el 50% se metaboliza para formar dos metabolitos principales: N-óxido-palonosetrón y 6-S-hidroxi-palonosetrón. Cada uno de estos metabolitos tiene menos del 1% de la actividad antagonista del receptor 5-HT₃ del palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren que el citocromo CYP2D6 y en menor grado los citocromos CYP3A y CYP1A2 están involucrados en el metabolismo del palonosetrón. Sin embargo, los parámetros clínicos farmacocinéticos no varían significativamente entre los metabolizadores pobres y los metabolizadores amplios de los sustratos del CYP2D6.

Eliminación:

Después de la administración de una dosis intravenosa única de 10 µg/kg de [¹⁴C]-palonosetrón, aproximadamente 80% de la dosis se recuperó en un lapso de 144 horas en la orina, donde el palonosetrón representó aproximadamente 40% de la dosis administrada. En sujetos sanos la depuración corporal total del palonosetrón fue de 160 ± 35 mL/h/kg y la depuración renal fue de 66.5 ± 18.2 mL/h/kg. La vida media de eliminación terminal promedio fue de aproximadamente 40 horas.

Estudios Clínicos

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

En tres estudios clínicos de Fase 3 y uno de Fase 2, se estudió la eficacia de la dosis única de palonosetrón en inyección para prevenir tanto la náusea y el vómito agudos como tardíos, inducidos por la quimioterapia moderada y altamente emetogénica. En estos estudios doble ciego, se evaluaron las tasas de respuesta completa (sin episodios eméticos ni medicamento de rescate) y otros parámetros de eficacia, por lo menos durante 120 horas después de la administración de la quimioterapia. También se evaluaron la seguridad y la eficacia del palonosetrón en cursos repetidos de quimioterapia.

Quimioterapia Moderadamente Emetogénica

En dos estudios doble ciego de Fase 3, en los que se incluyeron 1,132 pacientes, se comparó el efecto de una dosis única IV de ONICIT® con una dosis única IV de ondansetrón (estudio 1) o dolasetrón (estudio 2) administrada 30 minutos antes de la quimioterapia moderadamente emetogénica, incluyendo carboplatino, cisplatino ≤50 mg/m², ciclofosfamida <1,500 mg/m², doxorubicina >25 mg/m², epirubicina, irinotecan, y metotrexato >250 mg/m². En el estudio 1 no hubo administración profiláctica de corticosteroides concomitantes y éstos se administraron únicamente en 4-6% de los pacientes del estudio 2. La mayoría de los pacientes en estos estudios fueron mujeres (77%), de raza blanca (65%) y sin tratamientos previos de quimioterapia (54%). La edad promedio fue de 55 años.

Quimioterapia Altamente Emetogénica

En un estudio de Fase 2, de doble ciego, de variación de dosis se evaluó la eficacia de la administración de una dosis única IV de palonosetrón de 0.3 a 90 µg/kg (equivalente a una dosis fija de <0.1 mg a 6 mg) en 161 pacientes adultos con cáncer, sin quimioterapia previa y que recibieron quimioterapia altamente emetogénica (cisplatino ≥70 mg/m² o ciclofosfamida >1,100 mg/m²). No hubo administración profiláctica de corticosteroides concomitantes. El análisis de los datos de este estudio indica que la dosis de 0.25 mg es la dosis mínima efectiva para prevenir la náusea y el vómito agudos inducidos por la quimioterapia altamente emetogénica.

En un estudio doble ciego de Fase 3, en el que participaron 667 pacientes, se comparó la dosis única IV de ONICIT® con una dosis única IV de ondansetrón (estudio 3) administrada 30 minutos antes de la quimioterapia altamente emetogénica, incluyendo cisplatino ≥60 mg/m², ciclofosfamida >1,500 mg/m², y dacarbazina. Se administraron corticosteroides de forma profiláctica antes de la quimioterapia en 67% de los pacientes. De los 667 pacientes, 51% fueron mujeres, 60% de raza blanca, y 59% sin quimioterapia previa. La edad promedio fue de 52 años.

Resultados de Eficacia

En estudios de Fase 3 se evaluó la actividad antiemética de la ONICIT® durante la fase aguda (0-24 horas) [Tabla 1], la fase tardía (24-120 horas) [Tabla 2], y fase global (0-120 horas) [Tabla 3] posterior a la quimioterapia.

Tabla 1: Prevención de Náusea y Vómito Agudos (0-24 horas):

Tasas de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo Tratamiento	N ^a	% Respuesta Completa	valor p ^b	97.5% Intervalo de confianza ONICIT [®] menos Comparador
Moderadamente Emetogénica	1	ONICIT [®] 0.25 mg	189	81	0.009	
		Ondansetron 32 mg IV	185	69		
	2	ONICIT [®] 0.25 mg	189	63	NS	
		Dolasetron 100 mg IV	191	53		
Altamente Emetogénica	3	ONICIT [®] 0.25 mg	223	59	NS	
		Ondansetron 32 mg IV	221	57		

^aCohorte de Intención de tratamiento

^bPrueba exacta de Fisher de dos colas. Nivel de significancia a $\alpha=0.025$.

^cLos estudios fueron diseñados para demostrar no inferioridad. El límite inferior mayor de 15% demuestra que no hay inferioridad entre ONICIT[®] y el comparador.

Estos estudios muestran que ONICIT[®] es eficaz para la prevención de la náusea y el vómito agudos asociados con el curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia anti-cancerosa, moderada y altamente emetogénica. En el estudio 3, la eficacia fue mayor cuando se administró terapia profiláctica concomitante con corticosteroides. No se ha demostrado adecuadamente la superioridad clínica de este compuesto sobre otros antagonistas del receptor 5-HT₃ en la fase aguda.

Tabla 2: Prevención de la Náusea y el Vómito Tardíos (24-120 horas): Tasas de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo de Tratamiento	N ^a	% Respuest a Completa	valor p ^b	97.5% Intervalo de confianza ONICIT [®] menos Comparador ^c
Moderadamente Emetogénica	1	ONICIT [®] 0.25 mg	189	74	<0.001	

Información para Prescribir Amplia

		Ondansetro n 32 mg IV	18 5	55		
	2	ONICIT® 0.25 mg	18 9	54	0.004	
		Dolasetron 100 mg IV	19 1	39		

a Cohorte de Intención de Tratamiento

b Prueba exacta de Fisher de dos colas. Nivel de Significancia a $\alpha=0.025$.

c Los estudios se diseñaron para demostrar no inferioridad. El límite inferior mayor de 15% demuestra la no-inferioridad entre ONICIT® y el comparador.

Estos estudios muestran que ONICIT® es eficaz para la prevención de la náusea y el vómito tardíos asociados con el curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia moderadamente emetogénica.

Tabla 3: Prevención Global de la Náusea y el Vómito (0-120 horas): Tasas de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo de Tratamiento	N ^a	% Respuesta Completa	valor p ^b	97.5% Intervalo de confianza ONICIT® menos Comparador ^c
Moderadamente emetogénica	1	ONICIT® 0.25 mg	18 9	69	<0.001	<p>Diferencia en Tasas de Respuesta Completa</p>
		Ondansetro n 32 mg IV	18 5			
	2	ONICIT® 0.25 mg	18 9	46	0.021	
		Dolasetron 100 mg IV	19 1	34		

a Cohorte de Intención de Tratamiento

b Prueba exacta de Fisher de dos colas. Nivel de Significancia a $\alpha=0.025$.

c Los estudios se diseñaron para demostrar no inferioridad. El límite inferior mayor de 15% demuestra la no-inferioridad entre ONICIT® y el comparador.

Estos estudios muestran que ONICIT® es eficaz para la prevención de la náusea y el vómito a lo largo de las 120 horas (5 días) después de la administración del curso inicial y cursos repetidos de quimioterapia anti-cancerosa moderadamente emetogénica.

Náusea y Vómitos Postoperatorios

Información para Prescribir Amplia

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, estratificado, doble ciego, de grupos paralelos, de fase 3 (Estudio1), se comparó a palonosetrón con placebo para la prevención de PONV en 546 pacientes sometidos a cirugía abdominal y ginecológica. Todos los pacientes recibieron anestesia general. El estudio 1 fue un estudio fundamental llevado a cabo predominantemente en los EUA en el entorno de pacientes ambulatorios, para pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal o ginecológica electiva y estratificados al momento de aleatorización para los siguientes factores de riesgo: género, estatus de no fumador, historial de náusea y vómito post-operatorios y/o mareo.

En el Estudio 1, los pacientes se aleatorizaron para recibir palonosetrón de 0.025 mg, 0.050 mg o 0.075 mg o placebo, cada uno administrado por vía intravenosa inmediatamente antes de la inducción de la anestesia. La actividad antiemética de palonosetrón se evaluó durante el periodo de 0 a 72 horas después de la cirugía.

De los 138 pacientes tratados con 0.075 mg de palonosetrón en el Estudio 1 y evaluados para eficacia, 96% fueron mujeres; 66% tenía un historial de PONV o mareo; 85% eran no fumadores. En cuanto a la raza, 63% eran de raza Blanca, 20% de raza Negra, 15% eran Hispanos y el 1% eran Asiáticos. La edad de los pacientes varió de 21 a 74 años, con una edad media de 37.9 años. Tres pacientes eran mayores de 65 años de edad.

Las mediciones co- principales de eficacia fueron la Respuesta Completa (CR, por sus siglas en inglés) definida como la ausencia de episodio emético y de uso de medicamento de rescate en las 0-24 y 24-72 horas post-operatorias.

Los criterios de valoración de eficacia secundarios incluyeron:

- Respuesta Completa (CR) 0-48 y 0-72 horas
- Control Completo (CC) definido como CR y náusea leve
- Severidad de la náusea (ninguna, leve, moderada, severa)

La hipótesis principal en el Estudio 1 fue que al menos una de las tres dosis de palonosetrón era superior a placebo.

Los resultados para Respuesta Completa en el Estudio 1 para 0.075 mg de palonosetrón versus placebo se describen en la siguiente tabla (4).

Tabla 4: Prevención de Náusea y Vómito Postoperatorios: Respuesta Completa (CR), Estudio 1, Palonosetrón 0.075 mg Vs Placebo

Tratamiento	n/N (%)	Palonosetrón Vs Placebo	
		Δ	Valor p*
Criterios de valoración co principales			
CR 0-24 horas			
Palonosetrón	59/138 (42.8%)	16.8%	0.004
Placebo	35/135 (25.9%)		
CR 0-24 horas			
Palonosetrón	87/138 (48.6%)	7.8%	0.188
Placebo	55/135 (40.7%)		

Información para Prescribir Amplia

* Para alcanzar la significancia estadística para cada criterio de valoración co-principal, el límite de significancia requerido para el menor valor p fue de $p < 0.017$.

Δ Diferencia (%): palonosetrón de 0.075 mg menos placebo

Palonosetrón de 0.075 mg redujo la severidad de la náusea en comparación con placebo. Los análisis de otros criterios de valoración secundarios indican que el palonosetrón de 0.075 mg fue numéricamente mejor que el placebo, sin embargo, no se demostró de manera formal la significancia estadística.

Se realizó un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de variación de dosis, para evaluar al palonosetrón I.V. para la prevención de la náusea y el vómito post-operatorios después de histerectomía vaginal o abdominal. Se evaluaron cinco dosis de palonosetrón I.V. (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 y 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en un total de 381 pacientes por intención de tratar. La medida de eficacia primaria fue la proporción de pacientes con CR en las primeras 24 horas después de la recuperación de la cirugía. La dosis efectiva más baja fue palonosetrón de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (aproximadamente 0.075 mg) que tuvo una tasa de CR del 44% versus 19% para placebo, $p = 0.004$. Palonosetrón de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ también redujo significativamente la severidad de la náusea versus placebo, $p = 0.009$.

VI. Contraindicaciones

ONICIT® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o cualquiera de sus componentes.

VII. Precauciones Generales

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Ha habido reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT₃, ya sea solos o en combinación con otros fármacos serotoninérgicos incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN).

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas: No se observaron efectos sobre la capacidad para manejar o usar máquinas.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo, Efectos Teratogénicos

Se han realizado estudios de teratología en ratas con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (1,894 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) y conejos con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (3,789 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) y no revelaron evidencia de daño a la fertilidad o al feto debido a palonosetrón. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, el palonosetrón debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si el palonosetrón se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y debido al potencial para reacciones adversas graves en lactantes, y potencial para tumorigenicidad mostrado por palonosetrón observados en los estudios de

Información para Prescribir Amplia

carcinogenicidad en ratas, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

En estudios clínicos sobre la prevención de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emetogénica, 1,374 pacientes adultos recibieron palonosetrón. Las reacciones adversas de ONICIT® fueron similares en frecuencia y severidad a las producidas por ondansetrón o dolasetrón. En la **tabla 5** se muestra una lista de todas las reacciones adversas reportadas por $\geq 2\%$ de pacientes en estos estudios.

Tabla 5: Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de pacientes en cualquier grupo de Tratamiento, en estudios de Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia

Evento	ONICIT® 0.25 mg (N=633)	Ondansetrón 32 mg IV (N=410)	Dolasetrón 100 mg IV (N=194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Estreñimiento	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareo	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fatiga	3 (< 1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dolor abdominal	1 (< 1%)	2 (< 1%)	3 (2%)
Insomnio	1 (< 1%)	3 (1%)	3 (2%)

En otros estudios, 2 sujetos experimentaron estreñimiento severo después de la administración de una dosis única de palonosetrón de aproximadamente 0.75 mg, equivalente a tres veces la dosis recomendada. Uno de estos paciente recibió una dosis oral de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en un estudio de náusea y vómito post-quirúrgicos y un sujeto sano recibió una dosis IV de 0.75 mg en un estudio de farmacocinética.

En estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas reportadas con baja frecuencia después de la administración de ONICIT® en pacientes adultos que recibieron quimioterapia concomitante, fueron consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causalidad desconocida:

Cardiovasculares: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión, <1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación de QT. En muchos casos, la relación con ONICIT® no fue clara.

Dermatológicas: <1%: dermatitis alérgica, erupción prurítica.

Oído y Visión: <1% mareo por movimiento (cinetosis), tinnitus, irritación de ojos y ambliopía.

Sistema gastrointestinal 1%: diarrea, <1%: dispepsia, dolor abdominal superior, boca seca, hipo, flatulencia.

General: 1%: debilidad, <1%: fatiga, fiebre, bochornos, síndrome tipo gripal.

Hígado: <1%: incremento transitorio y asintomático de AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios se presentaron principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica.

Metabólicos: 1%: hipercalemia, <1%: fluctuaciones de electrolitos, hiperglucemia, acidosis metabólica, glucosuria, disminución del apetito, anorexia.

Información para Prescribir Amplia

Musculoesquelético: <1%: artralgia.

Sistema Nervioso: 1%: mareo, <1%: somnolencia, insomnio, hipersomnia, parestesia.

Psiquiátricos: 1%: ansiedad, <1%: euforia.

Sistema Urinario: <1%: retención urinaria.

Vascular: <1%: decoloración venosa, distensión venosa.

Náusea y Vómito Postoperatorio

Las reacciones adversas citadas en la Tabla 6 se reportaron en $\geq 2\%$ de los adultos que recibían ONICIT® de 0.075 mg I.V. inmediatamente antes de la inducción de la anestesia en un estudio aleatorizado controlado por placebo fase 2 y dos fase 3. Las tasas de eventos entre los grupos de palonosetrón y placebo fueron indistinguibles. Se sabe que algunos eventos están asociados con, o podrían exacerbarse por medicamentos peri-operatorios e intra-operatorios concomitantes, administrados en esta población quirúrgica. Favor de ver la sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, resultados completos del estudio QT/QTc, para información definitiva que demuestra la falta de efecto del palonosetrón sobre el intervalo QT/QTc.

Tabla 6: Reacciones Adversas de Estudios de Náusea y Vómito Postoperatorios $\geq 2\%$ en Cualquier Grupo de Tratamiento

<u>Evento</u>	<u>ONICIT® de 0.075 mg (N=336)</u>	<u>Placebo (N=369)</u>
Prolongación QT en electrocardiograma	16 (5%)	11 (3%)
Bradycardia	13 (4%)	16 (4%)
Cefalea	11 (3%)	14 (4%)
Estreñimiento	8 (2%)	11(3%)

En éstos estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas reportadas de manera no frecuente, evaluadas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causa desconocida, ocurrieron luego de la administración de ONICIT® a pacientes adultos que recibían medicamentos peri-operatorios e intra-operatorios concomitantes, incluyendo aquellas asociadas con la anestesia.

Cardiovasculares: 1% prolongación QTc en electrocardiograma, bradicardia sinusal, taquicardia; <1%: descenso en la presión arterial, hipotensión, hipertensión, arritmia, extrasístoles ventriculares, edema generalizado; disminución en la amplitud de la onda T en el ECG, reducción en el recuento plaquetario. La frecuencia de estos efectos adversos no pareció ser diferente para placebo.

Dermatológicos: 1%: prurito.

Sistema gastrointestinal: 1%: flatulencias, <1%: boca seca, dolor abdominal superior, hipersecreción salival, dispepsia, diarrea, hipomotilidad intestinal, anorexia.

General: <1%: escalofrío.

Hepáticos: 1%: elevaciones en AST y/o ALT<1%: aumento de enzimas hepáticas.

Metabólicos: <1%: hipokalemia, anorexia.

Sistema nervioso: <1%: mareo.

Respiratorios: <1%: hipoventilación, laringoespasma.

Sistema urinario: 1%: retención urinaria.

Experiencia post-comercialización

Información para Prescribir Amplia

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso postcomercialización de ONICIT®. Debido a que estas reacciones se reportan de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de forma confiable una relación causal con la exposición al fármaco.

En la experiencia post comercialización de ONICIT® de 0.25 mg en la prevención de Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia, se reportaron casos muy raros (<1/10,000) de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque) y reacciones en el sitio de la inyección (ardor, induración, molestia y dolor).

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

El palonosetrón se elimina del organismo a través de excreción renal y por vías metabólicas mediadas por varias enzimas CYP. Estudios *in vitro* adicionales indican que el palonosetrón no es un inhibidor de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5 (CYP2C19 no fue investigada), ni induce la actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2D6, o CYP3A4/5. Por lo tanto, el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente significativas del palonosetrón parece ser muy bajo.

La co-administración de 0.25 mg de palonosetrón IV y 20 mg de dexametasona IV en sujetos sanos fue segura y bien tolerada. En este estudio, no hubo interacciones farmacológicas farmacocinéticas entre palonosetrón y dexametasona.

En un estudio de interacción en sujetos sanos, donde se administró palonosetrón de 0.25 mg (bolo IV) en el día 1 y aprepitant oral durante 3 días (125mg/80mg/80mg), la farmacocinética de palonosetrón no se vio significativamente alterada (AUC, sin cambio; C_{máx}, aumento del 15%).

En un estudio con voluntarios sanos con una dosis única IV de palonosetrón (0.75 mg) y metoclopramida oral en estado de equilibrio (10 mg cuatro veces al día) se demostró que no existe una interacción farmacocinética significativa entre ambos fármacos.

En estudios clínicos controlados, ONICIT® en inyección ha sido administrada con seguridad junto con agentes corticosteroides, analgésicos, antieméticos/antinaúsea, antiespasmódicos y anticolinérgicos.

Palonosetrón no inhibió la actividad antitumoral de cinco agentes quimioterapéuticos probados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina y mitomicina C) en modelos tumorales de murinos.

Medicamentos serotoninérgicos (p.ej., ISRS e IRSN): ha habido reportes de síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS e IRSN).

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No hay información disponible al respecto.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad realizado durante 104 semanas en ratones CD-1, los animales recibieron tratamiento con una dosis oral de palonosetrón de 10, 30 o 60 mg/kg/día. El tratamiento con palonosetrón no fue tumorigénico. La dosis mayor estudiada produjo una exposición sistémica al palonosetrón (ABC de

Información para Prescribir Amplia

concentración plasmática) alrededor de 150 a 289 veces la exposición alcanzada en humanos (ABC= 29.8 ng•h/mL) con la dosis intravenosa recomendada de 0.25 mg. En un estudio de carcinogenicidad realizado durante 104 semanas en ratas Sprague-Dawley, ratas macho y hembra recibieron tratamiento con dosis orales de 15, 30 o 60 mg/kg/día y 15, 45 y 90 mg/kg/día, respectivamente. Las mayores dosis produjeron una exposición sistémica al palonosetrón (ABC de concentración plasmática) 137 y 308 veces la exposición alcanzada en humanos con la dosis recomendada. El tratamiento con palonosetrón produjo, en ratas macho, un incremento en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal benigno y feocromocitoma benigno y maligno combinado, incremento en la incidencia de adenoma, y adenoma y carcinoma combinado de las células de los islotes pancreáticos y adenoma de la hipófisis. En las ratas hembra, produjo adenoma y carcinoma hepatocelulares y un incremento en la incidencia de adenoma, y adenoma y carcinoma combinados de las células C tiroideas.

El palonosetrón no mostró ser genotóxico en la prueba de Ames, la prueba de mutación directa en células ováricas de hámster Chino (CHO/HGPRT), la prueba *ex vivo* en hepatocitos de síntesis no programada de ADN (*unscheduled DNA synthesis* [UDS]), o la prueba de micronúcleo en ratón. Sin embargo, fue positivo para efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica en células ováricas de hámster Chino (CHO).

El palonosetrón en dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (cerca de 1,894 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos con base en la superficie corporal) no mostró efectos sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva de las ratas macho y hembra.

XIII. Dosis y Vía de Administración

Dosis para Adultos

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

La dosis recomendada de ONICIT es de 0.25 mg, administrada como una dosis única, aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Náusea y Vómito Postoperatorios:

La dosis recomendada de ONICIT es de 0.075mg administrados como una dosis única inmediatamente antes de la inducción de la anestesia.

Uso en Pacientes Geriátricos y en Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática:

No se recomienda ajustar la dosis.

Dosis para Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la dosis intravenosa recomendada para pacientes pediátricos.

Administración

Náusea y Vomito Inducidos por Quimioterapia:

ONICIT® debe infundirse por vía intravenosa en un lapso de 30 segundos.

Náusea y Vomito Postoperatorios:

ONICIT® debe administrarse mediante infusión intravenosa durante 10 segundos.

Información para Prescribir Amplia

Instrucciones de uso/manejo: Lave la línea de infusión con solución salina normal antes y después de la administración de ONICIT®.

Poblaciones Especiales:

Geriátrica: El análisis farmacocinético de la población y los datos de seguridad y eficacia no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes (18 a 64 años). No se requiere ajustar la dosis en este grupo de pacientes.

Raza: Se caracterizó la farmacocinética de palonosetrón intravenoso en veinticuatro sujetos Japoneses sanos en un rango de dosis de 3 – 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La depuración corporal total fue 25% mayor en los sujetos Japoneses en comparación con los Caucásicos, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en este grupo de individuos. La farmacocinética de palonosetrón no se ha caracterizado adecuadamente en sujetos de raza Negra.

Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal leve a moderada no afecta significativamente los parámetros farmacocinéticos de palonosetrón. La exposición sistémica total aumentó aproximadamente 28% en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática: La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración corporal total de palonosetrón en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Preparación e indicaciones de administración:

ONICIT® debe infundirse por vía intravenosa en un lapso de 30 segundos.

Instrucciones de uso/manejo: Lave la línea de infusión con solución salina normal antes y después de la administración de ONICIT®.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No existe ningún antídoto conocido para ONICIT®. La sobredosis debe manejarse con cuidados de soporte. En un estudio de escalamiento de dosis se administró una dosis de palonosetrón de 90 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (equivalente a una dosis fija de 6 mg), correspondiente aproximadamente a 25 veces la dosis para CINV recomendada de 0.25 mg, a cincuenta pacientes adultos con cáncer. En este grupo de dosis hubo una incidencia similar de eventos adversos en comparación con otros grupos y no se observaron efectos dosis respuesta. No se han realizado estudios de diálisis, sin embargo, debido al amplio volumen de distribución, es poco probable que la diálisis pudiera ser un tratamiento eficaz para la sobredosis de palonosetrón. Una dosis única intravenosa de palonosetrón de 30 mg/kg (947 y 474 veces la dosis de humanos para ratas y ratones, respectivamente, con base en el área de superficie corporal) fue letal para ratas y ratones. Los principales signos de toxicidad fueron convulsiones, jadeo, palidez, cianosis y colapso.

XV. Presentación

Caja de cartón con un frasco ampula con 5 mL.

Caja de cartón con un frasco ampula con 1.5 mL.

Información para Prescribir Amplia

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 25°C
Protéjase de la luz.

XVII. Leyendas de Protección

No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
Este producto sólo debe administrarse en clínicas y hospitales bajo supervisión médica continua.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.
Reporte cualquier sospecha de reacción adversa a: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpoc.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:
Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.
Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 040M2005 SSA IV

Versión: CCSI Versión 4
RCN: 000017111-MX