

ONICIT® 0,25 mg / 5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

(Palonosetrón)

DESCRIPCIÓN

ONICIT es una solución estéril, clara e incolora, no pirogénica, isotónica, amortiguada para administración intravenosa.

Cada vial de 5 mL de ONICIT contiene 0,25 mg de palonosetrón base como clorhidrato

Ingredientes Inactivos

Manitol 207,50 mg, edetato disodico y buffer citrato en agua para administración intravenosa.

El pH de la solución es 4.5 a 5.5

ACCIONES

El clorhidrato de palonosetrón es un agente antiemético y anti-nauseante. Este es un antagonista selectivo del receptor de serotonina 3 (5-HT₃), con una fuerte afinidad de unión por su receptor.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**Carcinogénesis, Mutagénesis. Alteración de la Fertilidad.**

En un estudio de carcinogenicidad en 104 semanas en ratones CD-1, los animales fueron tratados con dosis orales de palonosetrón a 10,30 y 60 mg/kg/día. El tratamiento con palonosetrón no fue tumogénico. La dosis más elevada probada produjo una exposición sistémica al palonosetrón (AUC en Plasma) de aproximadamente 150 a 289 veces la exposición humana (AUC = 29.8 ng-h/ml) a la dosis intravenosa recomendada de 0.25 mg. En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas Sprague-Dawley, las ratas machos y hembras fueron tratadas con dosis orales de 15,30 y 60 mg/kg/día y 15, 45 y 90 mg/kg/día, respectivamente. Las dosis más altas produjeron una exposición sistémica al palonosetrón (AUC plasma) de 137 y 308 veces la exposición humana a la dosis recomendada. El tratamiento con palonosetrón produjo incidencias incrementadas de feocromocitoma suprarrenal benigno combinado, incidencias incrementadas de adenoma de las células de ratas machos. En ratas hembras, este produjo adenoma hepatocelular y carcinoma e incrementó las incidencias de adenoma de células-C tiroideas y adenoma y carcinoma combinados.

El palonosetrón no fue genotóxico en la prueba de Ames, prueba de mutación precoz en células ováricas de hámster chinos (CHO/HGPRT), prueba de síntesis no programada (UDS) de ADN en hepatocitos *en vivo* o la prueba de micronúcleos en el ratón. Sin embargo, esta fue positiva para efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chinos (CHO).

Se encontró que el palonosetrón a dosis orales hasta 60mg/kg/día (alrededor de 1894 veces la dosis recomendada en humanos) basada en el área de superficie corporal. No tiene efecto sobre la fertilidad y comportamiento reproductivo de ratas machos y hembras.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades físicas y químicas

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

Químicamente, el clorhidrato de palonosetrón es: (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo [2.2.2.oct-3il]-2,3,3_a,4,5,6-hexahidro-1-oxo1Hbenz[de]clorhidrato de isoquinolina. La fórmula empírica es C₁₉H₂₄N₂O.Cl, con un peso molecular de 332,87.

El clorhidrato de palonosetrón existe como un único isómero.

Farmacodinamia

El palonosetrón es un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ con una fuerte afinidad de unión para este receptor y poca o ninguna actividad para otros receptores.

La quimioterapia del cáncer puede estar asociada con una alta incidencia de náusea y vómitos, particularmente cuando son usados ciertos agentes, tales como cisplatino. Los receptores 5-HT₃ están localizados periféricamente en los terminales de los nervios del vago en la periferia y centralmente en la zona quimiorreceptora gatillo del área postrema. Se cree que los agentes quimioterapéuticos provocan náusea y vómitos a través de la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafínicas del intestino delgado y que la serotonina liberada activa luego los receptores 5HT-₃ localizados en las vías vagales aferentes dando inicio al reflejo del vómito.

El efecto del palonosetrón sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y parámetros electrocardiográficos (ECG) incluyendo QTc, fueron comparables a los del ondansetrón y dolasetrón en ensayos clínicos de Náuseas y Vómitos Inducidos por Quimioterapia (CIVN). En estudios no clínicos el palonosetrón demostró la capacidad de bloquear los canales iónicos involucrados en la despolarización y repolarización ventricular y prolongar la duración del potencial de acción. En ensayos clínicos, la relación dosis-respuesta con el intervalo QTc no ha sido evaluada completamente.

El efecto del palonosetrón sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo doble ciego, aleatorizado, paralelo, controlado con placebo y positivo (moxifloxacina) en mujeres y hombres adultos. El objetivo fue evaluar los efectos del palonosetrón, en el ECG cuando se administró por vía intravenosa en dosis únicas de 0,25 0,75 ó 2,25 mg, en 221 sujetos sanos. El estudio no demostró efecto sobre ningún intervalo del ECG incluyendo la duración del QTc (repolarización cardíaca) en dosis de hasta 2,25 mg.

Farmacocinética:

Después de la administración intravenosa del palonosetrón en sujetos sanos y pacientes con cáncer, una disminución inicial en las concentraciones en plasma es seguida por una eliminación lenta del cuerpo. La concentración plasmática (C_{max}) promedio y el área bajo la curva de la concentración-tiempo (AUC_{0-∞}) son generalmente proporcionales a la dosis sobre el rango de dosis de 0.3 a 90 µg/kg en sujetos sanos y pacientes con cáncer.

Posterior a una dosis única de IV de palonosetrón de 3 µg/kg (o 0.21 mg/70 kg) a seis pacientes con cáncer, se estimó que la concentración plasmática máxima media (± ES) fue de 5.6 ± 5.5 ng/mL y el valor del AUC promedio fue 35.8 ± 20.9 ng*hr/mL.

Distribución:

El palonosetrón tiene un volumen de distribución de alrededor de 8.3 ± 2.5 L/kg. Aproximadamente 62% de palonosetrón se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

El palonosetrón se elimina a través de múltiples vías y aproximadamente 50% de la dosis se metabolizado para formar dos metabolitos primarios: el N-oxido-palonosetrón y 6-S- hidroxipalonosetrón. Estos metabolitos tienen cada uno menos de 1% de la actividad. Los estudios de metabolismo *In Vitro* han sugerido que el CYP2D6 y en menor grado CYP3A y CYP1A2, intervienen en el metabolismo del palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no muestran significativas entre los metabolizadores lentos o rápidos de CYP2D6.

Eliminación:

Después de una dosis única intravenosa de palonosetrón 10 µg/kg [C¹⁴], aproximadamente 80% de la dosis fue recuperada dentro de 144 horas en la orina, con el palonosetrón representando aproximadamente 40% de la dosis administrada. En sujetos sanos la depuración corporal total de palonosetrón fue 160 ± 35 mL/h/kg y la depuración renal fue 66.5 ± 18.2 mL/kg. La vida media de eliminación terminal es aproximadamente 40 horas.

Estudios Clínicos

La eficacia de una dosis única de inyección de palonosetrón en la prevención de la náusea y vómitos agudos y retardados inducidos por quimioterapia moderadamente y altamente emetogénica, fue estudiada en tres ensayos Fase III y un ensayo Fase II. En estos estudios doble ciego, fueron evaluadas las frecuencias de respuestas completas (no episodios eméticos y sin medicación de rescate) y otros parámetros de eficacia hasta por lo menos 120 horas después de la administración de la quimioterapia. Además fue estudiada la seguridad y eficacia del palonosetrón en cursos repetidos de quimioterapia.

Quimioterapia Moderadamente Emetogénica

Dos estudios Fase III, incluyendo 1132 pacientes compararon dosis únicas IV de ONICIT INYECTABLE con dosis únicas de ondansetrón IV (Estudio 1) o dolasetrón (Estudio 2) administrado 30 minutos antes de una quimioterapia moderadamente emetogénica incluyendo carboplatino, cisplatino ≤ 50 mg/m², ciclofosfamida < 1500 mg/m², epirubicina, irinotecán, y mehtorexate > 250 mg/m².

No fueron administrados corticosteroides concomitantes profilácticamente en el estudio 1 y fueron usados solamente por 4-6% de los pacientes en el estudio 2. La mayoría de los pacientes en estos estudios eran mujeres (77%), Blancas (65%) y vírgenes de quimioterapia previa (54%). La edad promedio fue 55 años.

Quimioterapia Altamente Emetogénica

Un estudio Fase II, de rango de dosis evaluó la eficacia de una dosis única de palonosetrón IV desde 0.3 hasta 90 µg/kg (equivalente a una dosis fija de < 0.1 mg hasta 6 mg) en 161 pacientes adultos con cáncer, vírgenes de quimioterapia que recibieron quimioterapia altamente emetogénica (cisplatino ≥ 70 mg/m² o ciclofosfamida > 1100 mg/m²). No fueron administrados corticosteroides concomitantes profilácticamente. El análisis de los datos de este ensayo indica que 0.25 mg es la dosis efectiva más baja en la prevención de náusea y vómitos agudos inducidos por recibieron quimioterapia altamente emetogénica.

Un estudio Fase III, incluyendo 667 pacientes comparó una dosis única IV de ONICIT con una dosis única de ondansetrón (estudio 3) administrado 30 minutos antes de la quimioterapia altamente emetogénica incluyendo cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida > 1500 mg/m² y dacarbazina. Fueron co-administrados corticosteroides profilácticamente

antes de la quimioterapia en 67% de los pacientes. De los 667 pacientes, 51% eran mujeres, 60% Blancas y 59% vírgenes de quimioterapia previa. La edad promedio fue 52 años.

Resultados de Eficacia

La actividad de ONICIT fue evaluada durante la fase aguda (0-24 horas) [Tabla 1], fase retardada (24-120 horas) [Tabla 2], y fase global (0-120 horas) [Tabla 3].

Tabla 1: Prevención de Náuseas y Vómitos Agudos (0-24 horas):

Frecuencia de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo de Tratamiento	N ^a	% con Respuesta Completa	Valor p ^b	Intervalo de confianza de 97.5% ONICIT menos Comparador
Moderadamente emetogénica	1	ONICIT 0,25 mg	189	81	0,009	[2 %23 %]
		Ondansetrón 32 mg IV	185	69		[-2%,22%]
	2	ONICIT 0,25 mg	189	63	NS	[-9%,13%]
		Dolasetrón 100 mg IV	191	53		
Altamente emetogénica	3	ONICIT 0,25 mg	223	59	NS	-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35
		Ondansetrón 32 mg IV	221	57		Diferencia en las Frecuencias de Respuesta Completa

- Intención de tratar
- Prueba exacta de Fisher de 2 lados. Nivel de significancia a $\alpha = 0.025$
- Los estudios fueron diseñados para mostrar no inferioridad. Una unión más baja de 15% demuestra no inferioridad entre ONICIT y comparador.

Estos estudios demuestran que ONICIT fue efectivo en la prevención de las náuseas agudas y vómitos asociados con los ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia moderada y altamente emetogénica, administrada para el tratamiento del cáncer. En el estudio 3, la eficacia fue mayor cuando se administraron concomitantemente corticosteroides profilácticos. La superioridad clínica sobre otros antagonistas del receptor 5-HT₃ no se ha demostrado adecuadamente en la fase aguda.

**Tabla 2: Prevención de Náuseas y Vómitos Retardados (24-120 horas):
Frecuencia de Respuesta Completa**

Quimioterapia	Estudio	Grupo de Tratamiento	N ^a	% con Respuesta Completa	Valor p ^b	Intervalo de confianza de 97.5% ONICIT menos Comparador
Moderadamente emetogénica	1	ONICIT 0,25 mg	189	74	<0,001	[18 %,30 %]
		Ondansetrón 32 mg IV	185	55		[3%,27%]
	2	ONICIT 0,25 mg	189	54	0,004	-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 Diferencia en las Frecuencias de Respuesta Completa
		Dolasetrón 100 mg IV	191	39		

- Intención de tratar
- Prueba exacta de Fisher de 2 lados. Nivel de significancia a $\alpha = 0.025$
- Los estudios fueron diseñados para mostrar no inferioridad. Una unión más baja de 15% demuestra no inferioridad entre ONICIT y comparador.

Estos estudios demuestran que ONICIT fue efectivo en la prevención de náuseas y vómitos tardíos asociados a ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia moderadamente emetogénica.

**Tabla 3: Prevención de Náuseas y Vómitos (0-120 horas):
Frecuencia de Respuesta Completa**

Quimioterapia	Estudio	Grupo de Tratamiento	N ^a	% con Respuesta Completa	Valor p ^b	Intervalo de confianza de 97.5% ONICIT menos Comparador
Moderadamente emetogénica	1	ONICIT 0,25 mg	189	69	<0,001	[17 %,31 %] [0%,24%]
		Ondansetrón 32 mg IV	185	50		
	2	ONICIT 0,25 mg	189	46	0,021	-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 Diferencia en las Frecuencias de Respuesta Completa
		Dolasetrón 100 mg IV	191	34		

- Intención de tratar
- Prueba exacta de Fisher de 2 lados. Nivel de significancia a $\alpha = 0.025$
- Los estudios fueron diseñados para mostrar no inferioridad. Una unión más baja de 15% demuestra no inferioridad entre ONICIT y comparador.

Estos estudios muestran que ONICIT fue efectivo en la prevención de náusea y vómitos a lo largo de 120 horas (5 días) posterior a cursos iniciales y repetidos de quimioterapia del cáncer moderadamente emetogénica.

INDICACIONES Y USO

ONICIT está indicado para:

Náuseas y Vómitos Inducidos por Quimioterapia

- La prevención de náuseas y los vómitos agudos asociados con el curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia para el cáncer moderada y altamente emetogénica.
- La prevención de las náuseas y los vómitos tardíos asociados con el curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia para el cáncer moderadamente emetogénica.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación para adultos

Náuseas y Vómitos Inducidos por Quimioterapia

La dosis recomendada de ONICIT es de 0.25 mg administrados como una única dosis aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia. No se recomienda la dosificación repetida de ONICIT dentro de un intervalo de siete días debido a que no ha sido evaluada la seguridad y eficacia de la dosificación frecuente (consecutiva o alternativa) en pacientes.

Uso en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia de la función renal o hepática

No es recomendado ajuste de la dosis.

Posología para pacientes pediátricos.

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

Administración.

ONICIT debe ser infundido por vía intravenosa durante 30 segundos.

Instrucciones para uso/manejo: Dejar fluir abundante líquido en la línea de infusión con solución salina normal antes y después de la administración de ONICIT.

Poblaciones especiales**Geriátrica**

El análisis de PK y los datos de seguridad y eficacia clínica, no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes (de 18 a 64 años). No es necesario efectuar un ajuste de dosis en estos pacientes.

Raza.

La farmacocinética intravenosa del palonosetrón fue caracterizada en 24 sujetos japoneses sanos en el rango de dosis de 3 a 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La depuración corporal total fue 25% más alta en los sujetos japoneses en comparación con los sujetos caucásico; sin embargo, no se requiere un ajuste de la dosis. La farmacocinética de palonosetrón en sujetos de raza negra no ha sido caracterizada adecuadamente.

Daño renal.

El daño renal leve a moderado no afectó significativamente los parámetros farmacocinéticos de palonosetrón. La exposición sistemática total aumentó aproximadamente un 28% en la alteración renal severa en relación a los sujetos sanos. No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal.

Daño hepático.

El daño hepático no afectó significativamente la depuración corporal total de palonosetrón comparado a los sujetos sanos. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con cierto grado de alteración hepática.

INTERACCIONES DE DROGA

El palonosetrón se elimina del organismo a través de la excreción renal y de vías metabólicas mediadas a través de varias enzimas CYP. Estudios adicionales In Vitro indicaron que el palonosetrón no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5 (no se investigó CYP2C19) y que tampoco induce la actividad de CYP1A2, CYP2D6 o CYP3A4/5. Por lo tanto, el potencial para la ocurrencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativas con palonosetrón parece ser bajo.

La coadministración 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 farmacocinéticas fármaco-fármaco entre palonosetrón y dexametasona.

En un estudio de interacción en sujetos sanos a los cuales se les administró palonosetrón 0,25 mg (bolo IV) el día 1 y aprepitant oral durante 3 días (125 mg /80 mg /80 mg). La farmacocinética del palonosetrón no se vio alterada significativamente (AUC no cambió y Cmax aumentó en 15%)

Un estudio en voluntarios sanos con una dosis única IV de palonosetrón (0,75 mg) y metoclopramida oral hasta alcanzar niveles plasmáticos de equilibrio (10 mg cuatro veces al día), no demostró interacciones farmacocinéticas significativas.

En ensayos clínicos controlados, ONICIT ha sido administrado en forma segura en combinación con corticosteroides, analgésicos, antieméticos/antinauseosos, antiespasmódicos y agentes anticolinérgicos. El palonosetrón no inhibió la actividad antitumoral de los cinco agentes quimioterapéuticos evaluados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina y mitomicina C) en modelos tumorales murinos.

Fármacos serotoninérgicos (por ej., SSRIs y SNRIs): ha habido notificaciones de síndrome de la serotonina después del uso concomitante de antagonistas de 5-HT3 y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo SSRIs y SNRIs).

EFECTOS ADVERSOS

Náuseas y Vómitos inducidos por Quimioterapia

En ensayos clínicos para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente o altamente emetogénica, 1374 pacientes adultos recibieron palonosetrón. La frecuencia y severidad de las reacciones adversas fueron similares con ONICIT y ondansetrón o dolasetrón. A continuación se presenta una lista de todas las reacciones adversas comunicadas por >2% de los pacientes de estos ensayos (Tabla 4):

Tabla 4: Reacciones adversas en los estudios de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, observados en el 2% de pacientes en cualquier grupo de tratamiento.			
EVENTO	Onicit 0,25 mg IV (N = 633)	Ondansetrón 32 mg IV (N = 410)	Dolasetrón 180 mg IV (N = 194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Constipación	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareos	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 constipación severa con posterioridad a una única dosis de palonosetrón de aproximadamente 0,75 mg, tres veces la dosis recomendada. Un paciente recibió una dosis oral de 10 µg/kg en un estudio de náuseas y vómitos post-operatorios y un sujeto sano recibió una dosis de 0,75 mg IV en un estudio farmacocinética. En ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas infrecuentemente informadas, consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causalidad desconocida, fueron observadas luego de la administración de ONICIT a pacientes adultos que recibían quimioterapia concomitante para el cáncer.

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

Dermatológicas: <1%: reacción alérgica, erupción.

Audición y visión: <1%: cinetosis, tinnitus o zumbidos, irritación ocular y ambliopía.

Sistema Gastrointestinal: 1%: diarrea; <1% dispepsia, dolor abdominal, boca seca, hipo y flatulencia.

Generales: 1%: debilidad, astenia; < 1%: fatiga, fiebre, oleadas de calor, síndrome de tipo gripal.

Hepática: <1%: incrementos transitorios y asintomáticos de AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios se observaron predominantemente en los pacientes que recibían quimioterapia altamente emetogénica.

Metabólicas: 1%: hiperpotasemia; <1%: fluctuaciones de electrolitos, hipocalcemia, hiperglicemia, acidosis metabólica, glucosuria, disminución del apetito, anorexia.

Musculoesquelética: <1%: artralgia.

Sistema Nervioso: 1%: mareos; <1%: somnolencia, insomnio, hipersomnio, parestesias y neuropatía sensitiva periférica.

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

Sistema Urinario: <1%: retención urinaria.

Vasculares: 1%: decoloración de las venas, distensión venosa.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de ONICIT después de su uso postaprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de manera fiable una relación causal con la exposición al medicamento.

De la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros (<1/10000) de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis, reacciones anafilácticas/anafilactoideas y choque) y reacciones en el sitio de la inyección (ardor, induración, malestar y dolor).

CONTRAINDICACIONES

ONICIT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Generales

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

En todos los niveles de dosis evaluados, palonosetrón no indujo ninguna prolongación relevante del intervalo QTc, como se ha demostrado en un estudio específico directo de QT/QTc realizado en voluntarios sanos (Consulte la [sección Propiedades farmacodinámicas](#)). Sin embargo, como para otros antagonistas 5-HT₃, debe tenerse precaución en el uso concomitante de palonosetrón con medicamentos que aumenten el intervalo QT o en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT.

Esto incluye a los pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, los pacientes que reciben diuréticos con potencial para inducir anomalías electrolíticas, los pacientes con Síndrome QT prolongado congénito, los pacientes que reciben drogas antiarrítmicas u otros fármacos que pueden dar lugar a una prolongación del QT y los pacientes tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina.

En 3 ensayos piloto se obtuvieron ECG en la línea de base y 24 horas después que los pacientes recibieran palonosetrón o un agente comparativo. En un subgrupo de pacientes también se realizaron ECG, 15 minutos después de la administración de la dosis. El porcentaje de pacientes (< 1%) con cambios en los intervalos QT y QTc (ya sea valores absolutos >500 mseg o cambios >60 mseg con respecto a los valores basales) fue similar al observado con los fármacos comparativos.

Se ha observado <1% de isquemia miocárdica.

Pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica presentaron eventos séricos transitorios de ALT, AST y bilirrubina.

Se han notificado casos de síndrome de serotonina con el uso de los antagonistas de 5-HT₃, ya sea solos o en combinación con otros fármacos serotoninérgicos incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs, por sus siglas en inglés).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinarias.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo, Efectos Teratogénicos

Se han realizado estudios teratológicos en ratas con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (1894 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos en base a la superficie corporal) y en conejos con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (3789 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos en base a la superficie corporal) los resultados no mostraron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de daño fetal debidas al palonosetrón. Sin embargo no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, palonosetrón no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Madres lactantes

No se sabe si el palonosetrón se excreta en la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana

y debido al potencial para producir reacciones adversas severas en los lactantes y al potencial para tumorigenicidad demostrado por el palonosetrón en los estudios de carcinogenicidad en ratas, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o la medicación, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

INFORMACIÓN DE SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay un antídoto conocido para ONICIT. La sobredosis debe ser manejada con cuidados de soporte.

Cincuenta pacientes adultos recibieron palonosetrón a una dosis de 90 µg/kg (equivalente a dosis fijas de 6 mg) como parte de un estudio de rango de dosis. Esto es aproximadamente 25 veces la dosis recomendada de 0,25 mg (CINV). Este grupo de dosis tuvo una incidencia similar de eventos adversos comparada a los otros grupos de dosis y no fueron observados efectos dosis respuesta. No han sido realizados estudios de diálisis, sin embargo, debido al gran volumen de distribución, es improbable o poco probable que la diálisis sea un tratamiento efectivo para la sobredosis de palonosetrón. Una dosis intravenosa única de palonosetrón a 30 mg/kg (947 y 474 veces la dosis humana para ratas y ratones respectivamente, basado en el área de superficie corporal) fue letal para ratas y ratones. Los signos mayores de toxicidad fueron convulsiones, jadeo, palidez, cianosis o colapso.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco ampolla (0,25 mg/5mL).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperaturas inferiores a 30°C

Proteger de la luz.

Proteger del congelamiento.

INFORMACIÓN LOCAL

Onicit 0,25mg/ 5mL Solución Inyectable E.F. 37.007/15



RIF. J-30623432-2