



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2313**

BUENOS AIRES, 15 ABR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018267-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, representada por SCHERING PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la nueva presentación de venta para la Especialidad Medicinal denominada ONICIT / PALONOSETRON CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV, PALONOSETRON CLORHIDRATO (equivalente a 0.05 mg de Palonosetron base) 0,056 mg, aprobada por Certificado Nº 51.903.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición Nº: 855/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para la nueva presentación de venta.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº

2313

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que a fojas 175 obra el informe del Departamento Farmacotécnico.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

5

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ONICIT / PALONOSETRON CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV, PALONOSETRON CLORHIDRATO (equivalente a 0.05 mg de Palonosetron base) 0,056 mg, aprobada por



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **2313**

Certificado N° 51.903 y Disposición N° 8178/04, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, representada por SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 135 a 164.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 8178/04 los prospectos autorizados por las fojas 135 a 144, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - Autorízase a la firma mencionada anteriormente, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONICIT / PALONOSETRON CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV, PALONOSETRON CLORHIDRATO (equivalente a 0.05 mg de Palonosetron base) 0,056 mg, la nueva presentación de envases, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 4°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.903 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2313**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018267-11-0

DISPOSICIÓN Nº **2313**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2313** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.903 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, representada por SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

J.

Nombre comercial / Genérico/s: ONICIT / PALONOSETRON CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV, PALONOSETRON CLORHIDRATO (equivalente a 0.05 mg de Palonosetron base) 0,056 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8178/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011999-04-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8178/04.-	Prospectos de fs. 135 a 164, corresponde desglosar de fs. 135 a 144.-
Nueva presentación	Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 5 ml.-	Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 5 ml y 1 frasco ampolla con 1,5 ml.-



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, representada por SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.903 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....¹⁵ ABR 2014, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-018267-11-0

DISPOSICIÓN N° **2313**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



2313



PROYECTO DE PROSPECTO

ONICIT*
PALONOSETRON CLORHIDRATO
 Solución Inyectable para infusión IV

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

FORMULA:Cada ml de **ONICIT** Solución Inyectable contiene:

Palonosetron clorhidrato (equivalente a 0.05 mg de Palonosetron base)	0,056 mg
Manitol	41.5 mg
Edetato disódico dihidratado	0,50 mg
Citrato trisódico dihidratado	3.70 mg
Acido cítrico monohidratado	1.56 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

DESCRIPCIÓN:

ONICIT Solución Inyectable es una solución estéril, transparente, incolora, apirógena, isotónica y tamponada para inyección intravenosa.

Cada frasco ampolla de 5 ml de **ONICIT** Solución Inyectable contiene 0,25 mg de palonosetrón base como clorhidrato, y cada frasco ampolla de 1,5 ml contiene 0,075 mg de palonosetrón base como clorhidrato.

El pH de la solución en los viales de 5 ml y 1.5 ml es de 4.5 a 5.5.

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: clorhidrato de (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo [2.2.2]oct-3-il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1H-benz [de] isoquinolina. La fórmula empírica es C₁₉H₂₄N₂O-HCL, con un peso molecular de 332,87. El clorhidrato de palonosetrón existe como un único isómero.

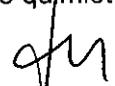
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

El clorhidrato de palonosetrón es un agente antiemético y antinauseoso. Se trata de un antagonista selectivo del subtipo 3 del receptor de serotonina (5-HT₃) con una fuerte afinidad de unión por su receptor. Código ATC: A04AA05

INDICACIONES:

ONICIT Solución Inyectable está indicado para:

- Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:
- Prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados con cursos iniciales y repetidos de quimioterapia para el cáncer moderadamente emetogénica.


Schering Plough S.A.
 José Nerone
 Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.074



- Prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados con cursos iniciales y repetidos de quimioterapia para el cáncer altamente emetogénica.
- Náuseas y vómitos del post operatorio:
- Prevención de náuseas y vómitos post operatorios (NVPO) hasta 24 hs seguidas a la cirugía. La eficacia más allá de las 24 horas no ha sido demostrada.

Al igual que con otros antieméticos, la profilaxis de rutina no es recomendada en pacientes en los cuales hay poca expectativa de que ocurran náuseas y/o vómitos post operatorios. En pacientes donde las náuseas y vómitos deben evitarse durante el período post operatorio, **ONICIT** es recomendado aún cuando la incidencia de náuseas y/o vómitos post operatorio sea baja.

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: 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. La fórmula empírica es C₁₉H₂₄N₂O-HCL, con un peso molecular de 332,87. El clorhidrato de palonosetrón existe como un único isómero.

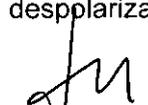
Farmacodinamia:

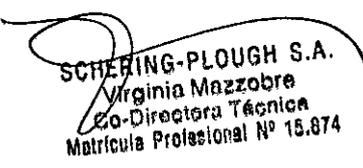
El palonosetrón es un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ con una fuerte afinidad de unión por este receptor y poca o ninguna afinidad por otros receptores.

La quimioterapia del cáncer puede asociarse con una alta incidencia de náuseas y vómitos, particularmente cuando se utilizan ciertos agentes como el cisplatino. Los receptores 5-HT₃ están localizados periféricamente en las terminaciones nerviosas del vago y centralmente en la zona quimiorreceptora gatillo del área postrema. Se cree que los agentes quimioterapéuticos provocan náuseas 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 5-HT₃ localizados en las vías vagales aferentes dando inicio al reflejo del vómito.

Las náuseas y vómitos postoperatorios son influenciados por múltiples factores relacionados con los pacientes, cirugía y anestesia, y son provocados por la liberación de 5-HT en una cascada de eventos neuronales que involucran tanto al sistema nervioso central como al tracto gastrointestinal. El receptor de 5-HT₃ ha demostrado tener participación selectiva en la respuesta emética.

Los efectos del palonosetrón sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los parámetros electrocardiográficos (ECG), incluyendo el intervalo QTc, fueron comparables a los del ondansetrón y el dolasetrón en los ensayos clínicos de Náuseas y Vómitos inducidos por Quimioterapia (NVIQ). En los ensayos clínicos de Prevención de náuseas y vómitos post operatorios (NVPO) el efecto del palonosetrón en el intervalo QTc no fue diferente del placebo. En estudios no clínicos, el palonosetrón demostró capacidad para bloquear los canales iónicos que intervienen en la despolarización y repolarización ventricular y prolongar la duración del potencial de acción.


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874



El efecto del palonosetrón en el intervalo QTc fue evaluado en un estudio controlado doble ciego, randomizado, paralelo, placebo y positivo (moxifloxacina), en hombres y mujeres adultos. El objetivo fue evaluar en 221 sujetos sanos los efectos en el ECG de la administración IV de palonosetrón en dosis simples de 0,25, 0,75 o 2,25 mg. El estudio demostró que no se observa ningún efecto en el ECG, incluido la duración del QTc (repolarización cardíaca) a dosis de hasta 2,25 mg.

Farmacocinética:

Luego de la administración intravenosa de palonosetrón a sujetos sanos y pacientes con cáncer, la declinación inicial de las concentraciones plasmáticas es seguida de una eliminación lenta del organismo. Los valores promedio de la concentración plasmática máxima (C_{max}) y del área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) en general son proporcionales a la dosis en el rango posológico de 0,3 a 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en los sujetos sanos y en los pacientes con cáncer. Con posterioridad a la administración de una única dosis IV de palonosetrón de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ó 0,21 mg/70 kg) a seis pacientes con cáncer, se estimó que la concentración plasmática máxima media (\pm ES) fue de $5,6 \pm 5,5$ ng/mL y el valor del AUC medio fue de $35,8 \pm 20,9$ ng·hr/mL.

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

Distribución: El palonosetrón tiene un volumen de distribución de alrededor de $8,3 \pm 2,5$ L/Kg. Aproximadamente el 62% del palonosetrón se liga a las proteínas plasmáticas

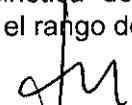
Metabolismo: El palonosetrón se elimina a través de múltiples vías y aproximadamente el 50% de la dosis se metaboliza dando lugar a dos metabolitos primarios: el N-óxido-palonosetrón y el 6-S-hidroxi-palonosetrón. Cada uno de estos metabolitos presenta menos del 1% de la actividad antagonista del receptor 5-HT₃ del palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* han sugerido que CYP2D6, y en menor grado CYP3A y CYP1A2, intervienen en el metabolismo del palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no muestran diferencias significativas entre los metabolizadores lentos o rápidos de sustratos de CYP2D6.

Eliminación: Luego de la administración de una única dosis intravenosa de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de [¹⁴C]-palonosetrón, aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina dentro de las 144 horas, representando el palonosetrón aproximadamente el 40% de la dosis administrada. En sujetos sanos, la depuración corporal total de palonosetrón fue de 160 \pm 35 mL/h/kg y la depuración renal fue de $66,5 \pm 18,2$ mL/h/kg. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 40 horas.

Poblaciones especiales:

Ancianos: El análisis farmacocinético y los datos de seguridad y eficacia clínica de la población no demostraron diferencias entre los pacientes con cáncer de 65 ó más 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 del palonosetrón intravenoso 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



Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado



SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874



25% más alta en los sujetos japoneses en comparación con los sujetos de raza blanca; no obstante, no se requiere un ajuste de la dosis. La farmacocinética de palonosetrón en los individuos de raza negra no ha sido adecuadamente caracterizada.

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

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

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Posología recomendada:

- Nauseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

Dosificación para adultos: La dosis recomendada de **ONICIT*** es de 0,25 mg IV administrados por 30 segundos como una única dosis aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

- Nauseas y vómitos post operatorios:

Dosificación para adultos: La dosis recomendada de **ONICIT** es de 0,075 mg IV administrados por 10 segundos como única dosis inmediatamente antes de la inducción de la anestesia.

Uso en pacientes geriátricos y en pacientes con Insuficiencia de la función renal o hepática: No se recomienda un ajuste de la dosis.

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

Administración IV:

ONICIT se presenta en frascos ampolla estériles de uso único listo para ser infundido. **ONICIT** no debe mezclarse con otras drogas. Se recomienda lavar el catéter de infusión con solución salina normal antes y después de la administración de **ONICIT**.

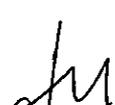
CONTRAINDICACIONES:

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Generales: Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han evidenciado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Ya que palonosetrón puede aumentar el tiempo de tránsito por el intestino grueso, a los pacientes con historial de estreñimiento o con signos de obstrucción intestinal subaguda se les deberá monitorizar tras la administración. Se han comunicado, en asociación con palonosetrón 750 microgramos, dos casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874



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

Sin embargo, al igual que con otros antagonistas de 5-HT₃, habrá que tener precaución cuando se utilice palonosetrón de forma concomitante con medicamentos que aumenten el intervalo QT o en pacientes que tengan o que es posible que desarrollen prolongación del intervalo QT.

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

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.

Ya que palonosetrón podría provocar mareos, somnolencia o fatiga, debe advertirse a los pacientes si conducen o utilizan máquinas.

Interacciones medicamentosas: 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 ese estudio no se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre palonosetrón y dexametasona.

En un estudio de interacción de sujetos sanos donde se administró 0,25 mg de palonosetrón (bolo IV) se administró en el día 1 y aprepitant vía oral por 3 días (125 mg/ 80 mg / 80 mg), la farmacocinética del palonosetrón no se alteró significativamente. (AUC sin cambios, C_{max} 15% incremento)

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

En ensayos clínicos controlados, **ONICIT** Solución Inyectable ha sido administrado en forma segura en combinación con corticoesteroides, 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 en murinos.

Efectos teratogénicos. Uso durante el embarazo: se han realizado estudios teratogénicos 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


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobro
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15074

2313⁶

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.

Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, el palonosetrón debe ser utilizado durante el embarazo sólo si resulta estrictamente necesario.

Uso durante el parto: Palonosetrón no se ha administrado a pacientes en trabajo de parto, por lo que sus efectos sobre la madre o el niño son desconocidos.

Uso durante lactancia: 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 tumorigénico 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.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y efectividad de la droga en pacientes menores de 18 años de edad.

Usa en pacientes ancianos: De los 1374 pacientes adultos con cáncer incluidos en los estudios clínicos con palonosetrón, 316 (23%) tenían 65 o más años de edad, mientras que 71 (5%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias globales en lo que respecta a seguridad o eficacia entre estos sujetos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad más avanzada. No es necesario efectuar ajustes de la dosis ni monitoreos especiales en los pacientes geriátricos.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

En un estudio de 104 semanas de carcinogénesis realizado en ratones CD-1, los animales fueron tratados con dosis orales de palonosetrón de 10, 30 y 60 mg/kg/día. El tratamiento con palonosetrón no fue tumorigénico. La dosis más alta estudiada produjo una exposición sistémica al palonosetrón (AUC del plasma) de alrededor de 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, ratas machos y hembras fueron tratados 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 del plasma) de 137 y 308 veces la exposición humana a la dosis recomendada. El tratamiento con palonosetrón produjo un incremento en la incidencia de feocromocitomas benignos adrenales y una combinación de feocromocitomas benignos y malignos, también generó un incremento de incidencia de adenomas de los islotes pancreáticos y una combinación de adenoma y carcinoma, y adenoma de la pituitaria en ratas machos. En ratas hembras, se produjo adenoma hepatocelular y carcinoma, e incrementó la incidencia de adenoma de las células C tiroideas, y una combinación de adenoma y carcinoma.

Palonosetrón no fue genotóxico en el test de Ames, en el test de mutación en las células de ovario de hamster Chino (CHO/HGPRT), en el test *ex vivo* de la síntesis no-programada de ADN o en los micronúcleos de los hepatocitos del ratón. Sin embargo, el palonosetrón fue positivo para los efectos clastogénicos en los test de aberración de cromosomas de ovarios de hamster Chino (CHO)

Schering-Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874



A dosis de palonosetrón mayores a 60 mg/kg/día (alrededor de 1894 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos basada en la superficie corporal) no se encontró un efecto en la fertilidad y en la performance reproductiva en ratas machos y hembras.

REACCIONES ADVERSAS:

Nauseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

En los ensayos clínicos para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emetogénica, 1374 pacientes adultos recibieron palonosetrón. Las 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 $\geq 2\%$ de los pacientes de estos ensayos (Tabla 1):

Tabla 1: reacciones adversas en los estudios de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, observadas en $\geq 2\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento			
Evento	ONICIT 0,25mg (N=633)	Ondansetrón 32 mg IV (N=410)	Dolasetrón 100 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 g/kg en un estudio de náuseas y vómitos posoperatorios y un sujeto sano recibió una dosis de 0,75 mg IV en un estudio farmacocinético.

En ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas infrecuentemente informadas, consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de casualidad desconocida, fueron observadas luego de la administración de **ONICIT** a pacientes adultos que recibían quimioterapia concomitante para el cáncer:

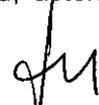
Cardiovasculares: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión; <1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación del QT. En muchos casos, la relación con **ONICIT** no fue clara.

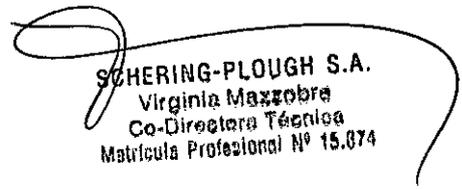
Dermatológicas: <1%: dermatitis alérgica, erupción cutánea.

Auditivas y Visuales: <1%: cinetosis, tinnitus, irritación ocular y ambliopía.

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

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


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobra
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874



Hepáticas: <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 electrolíticas, hipocalcemia, hiperglucemia, acidosis metabólica, glucosuria, disminución del apetito, anorexia.

Musculoesqueléticas: <1%: artralgia.

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

Psiquiátricas: 1%: ansiedad; <1%: euforia.

Sistema urinario: <1%: retención urinaria.

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

Nauseas y vómitos del post operatorio:

Las reacciones adversas citadas en la Tabla 2 fueron reportadas en ≥ 2 % de los adultos que recibieron **ONICIT IV** 0,075 mg inmediatamente antes de la inducción de la anestesia en un estudio fase 2 y dos estudios fase 3, randomizados y con control de placebo. Las tasas de eventos entre los grupos de Palonosetron y placebo fueron indistinguibles. Se conoce que algunos eventos se encontraron asociados con, o quizás exacerbados por la administración concomitante de medicación perioperatoria e intraoperatoria en esta población quirúrgica. (Por favor, referirse a FARMACOLOGÍA CLÍNICA, resultados completos del estudio QT/QTc, para información definitiva que demuestra la falta de efecto del palonosetron en QT/QTc)

Tabla 2: Reacciones adversas del Estudio de Nauseas y Vómitos post operatorios $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento.		
Evento	ONICIT 0,075 mg (N=336)	Placebo (N= 369)
Electrocardiograma, Prolongación del QT	16 (5%)	11 (3%)
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Dolor de cabeza	11 (3%)	14 (4%)
Constipación	8 (2%)	11 (3%)

En este ensayo clínico, el seguimiento de los efectos adversos reportados, evaluados por investigadores como relacionados con el tratamiento o de causalidad desconocida, ocurrieron luego de la administración de **ONICIT** en pacientes adultos recibiendo concomitantemente medicación perioperatoria e intraoperatoria, incluida aquella asociada con anestesia.

Cardiovascular: 1% de prolongación del QTc en Electrocardiograma, bradicardia sinusal, taquicardia; <1%: disminución de la presión arterial, hipotensión, hipertensión, arritmia, extrasístole ventricular, edema generalizado; disminución de amplitud de onda T del ECG, recuento de plaquetas disminuido. La frecuencia de estas reacciones adversas no parece ser diferente a la del placebo.

Dermatológico: 1%: prurito.


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

2313



Schering-Plough

Sistema gastrointestinal: 1% flatulencia; <1% sequedad de boca, dolor abdominal superior, hipersecreción salivar, dispepsia, diarrea, hipomotilidad intestinal, anorexia.

Generales: < 1% escalofríos.

Hepáticos: 1% incremento de AST y/o ALT <1%: incremento de enzimas hepáticas.

Metabólicos: < 1 %: hipocalemia, anorexia

Sistema Nervioso: < 1%: mareos.

Respiratorio: < 1%: hipoventilación, laringoespasma

Sistema urinario: 1%: retención urinaria.

Experiencia post comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante las post aprobación del uso de **ONICIT**. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Al utilizar 0,25 mg de **ONICIT** en la prevención de Náuseas y Vómitos inducidos por Quimioterapia, se reportaron en la experiencia postcomercialización en casos muy raros (<1/10.000) reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el sitio de aplicación (ardor, endurecimiento, malestar y dolor).

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse, con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694;
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

No se conoce ningún antídoto para **ONICIT**. La sobredosis debe ser manejada con medidas de sostén. Cincuenta pacientes oncológicos adultos recibieron palonosetrón a la dosis de 90 µg/ kg (equivalente a dosis fijas de 6 mg) como parte de un estudio de rango de dosis. Esto corresponde a aproximadamente 25 veces la dosis recomendada NVIQ de 0,25 mg. La incidencia de eventos adversos de este grupo posológico fue similar a la de otros grupos de dosis y no se observaron efectos de respuesta a la dosis. No se han llevado a cabo estudios con diálisis; sin embargo, debido al gran volumen de distribución, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento efectivo para la sobredosis de palonosetrón.

Una única dosis intravenosa de palonosetrón de 30 mg/kg (947 y 474 veces la dosis humana para ratas y ratones respectivamente, en base a la superficie corporal) fue letal para ratas y ratones. Los principales signos de toxicidad fueron convulsiones, jadeo, palidez, cianosis y colapso.

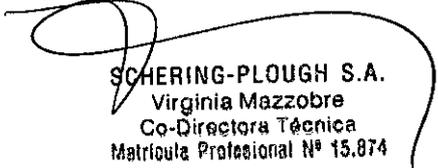
PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 1.5 ml de solución (0,075 mg/1.5 ml)

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 5 ml de solución (0,25 mg/5 ml).

Los frascos ampolla son de uso único.


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matricula Profesional N° 15.074



CONSERVACION:

Conservar a una temperatura controlada de 20° a 25° C. Se permiten excursiones a una temperatura de 15°C a 30°C. Proteger del congelamiento. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°51.903

Director Técnico: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica

Elaborado por Catalent Pharma Solutions, 4401 Alexander Boulevard NE, Albuquerque, NM 87107, EEUU. Alternativamente: Pierre-Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International, Avenue de Bearn, 64320 Idron, Francia.

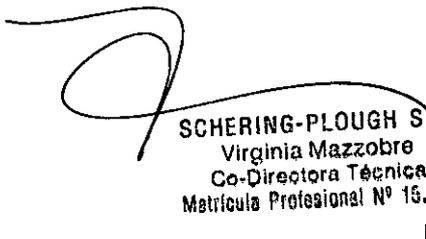
Acondicionado en: Schering Plough S.A. de C.V. Av. 16 de Septiembre N° 301, Xaltoacan, Xochimilco, México.

Importado y comercializado por SCHERING-PLOUGH SA Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:.....

* Marca Registrada


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Metrícula Profesional N° 15.874