

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palonosetrón Qilu 250 microgramos solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 50 microgramos de palonosetrón (en forma de hidrocloreto). Cada vial de 5 ml de solución contiene 250 microgramos de palonosetrón (en forma de hidrocloreto).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Palonosetrón Qilu está indicado en adultos en:

- La prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados a la quimioterapia antineoplásica muy emetógena.
- La prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena.

Palonosetrón Qilu está indicado en pacientes pediátricos de 1 mes de edad y mayores en:

- La prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados a la quimioterapia antineoplásica muy emetógena y la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena.

4.2 Posología y forma de administración

Palonosetrón se debe utilizar únicamente antes de administrar la quimioterapia. Este medicamento debe administrarlo un profesional sanitario bajo la supervisión médica adecuada.

Posología

Adultos

Se administran 250 microgramos de palonosetrón en una sola inyección intravenosa rápida, aproximadamente 30 minutos antes del comienzo de la quimioterapia. El palonosetrón se debe inyectar en un período de 30 segundos.

La eficacia del palonosetrón en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia muy emetógena podría verse potenciada con la administración de un corticoesteroide antes de la quimioterapia.

Población de edad avanzada

No se precisa un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (con edades comprendidas entre 1 mes y 17 años):

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

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática no se precisa un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no se precisa un ajuste de la dosis.

No se dispone de datos sobre pacientes con una nefropatía en fase terminal que se sometan a hemodiálisis.

Forma de administración

Vía intravenosa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que el palonosetrón podría aumentar el tiempo de tránsito por el intestino grueso, los pacientes que presenten antecedentes de estreñimiento o signos de obstrucción intestinal subaguda deben someterse a vigilancia tras la administración. Se han notificado dos casos de estreñimiento con retención fecal que precisaron hospitalización, relacionados con la administración de 750 microgramos de palonosetrón.

El palonosetrón no indujo ninguna prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc en ninguna de las concentraciones de la dosis estudiadas. Se llevó a cabo un estudio completo y específico del intervalo QT/QTc en voluntarios sanos para obtener datos definitivos que demostraran el efecto del palonosetrón en el intervalo QT/QTc (ver sección 5.1).

No obstante, al igual que con otros antagonistas de la 5-HT₃, se debe extremar la precaución cuando se utilice palonosetrón en pacientes que padezcan o que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QT. Estos trastornos incluyen a pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, anomalías de electrolitos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, alteraciones de la conducción y a pacientes que estén tomando antiarrítmicos u otros medicamentos que produzcan una prolongación del intervalo QT o anomalías de electrolitos. Se debe corregir la hipopotasiemia y la hipomagnesiemia antes de la administración de antagonistas de la 5-HT₃.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de la 5-HT₃, en monoterapia o en combinación con otros fármacos serotoninérgicos (entre ellos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN]).

Se recomienda observar adecuadamente a los pacientes por si presentan síntomas parecidos a los del síndrome serotoninérgico.

No se debe utilizar palonosetrón para evitar o tratar las náuseas y los vómitos en los días posteriores a la quimioterapia si estos no están relacionados con otra administración de quimioterapia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El palonosetrón es metabolizado principalmente por la CYP2D6, donde intervienen en menor medida las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. Según los estudios *in vitro* realizados, el palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del sistema del citocromo P450 en concentraciones clínicamente significativas.

Medicamentos quimioterápicos

En los estudios preclínicos, el palonosetrón no inhibió la actividad antitumoral de los cinco quimioterápicos estudiados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina y mitomicina C).

Metoclopramida

En un estudio clínico no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una dosis única intravenosa de palonosetrón y la concentración en estado de equilibrio de metoclopramida oral, que es un inhibidor de la CYP2D6.

Inductores e inhibidores de la CYP2D6

En un análisis farmacocinético poblacional, se ha demostrado que no hubo ningún efecto significativo en el aclaramiento del palonosetrón cuando se administró conjuntamente con inductores (dexametasona y rifampicina) e inhibidores (entre ellos, amiodarona, celecoxib, clorpromacina, cimetidina, doxorubicina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina, ranitidina, ritonavir, sertralina o terbinafina) de la CYP2D6.

Corticosteroides

El palonosetrón se ha administrado de forma segura con corticoesteroides.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso simultáneo de antagonistas de la 5-HT₃ y otros serotoninérgicos (entre ellos, ISRS e IRSN).

Otros medicamentos

El palonosetrón se ha administrado de forma segura con analgésicos, antieméticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos sobre la exposición de palonosetrón durante el embarazo. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Solo se dispone de un número limitado de datos a partir de los estudios llevados a cabo en animales relativos a la penetración de la barrera placentaria (ver sección 5.3). No existe experiencia del uso de palonosetrón en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe utilizarse Palonosetrón clorhidrato Qilu durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con palonosetrón.

Lactancia

Puesto que no se dispone de información relativa a la excreción de palonosetrón en la leche materna, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Palonosetrón clorhidrato Qilu.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos al efecto del palonosetrón en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dado que el palonosetrón puede provocar mareos, somnolencia o fatiga, se debe advertir a los pacientes si conducen o utilizan máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En los estudios clínicos realizados con una dosis de 250 µg (633 pacientes en total), las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (relacionadas con el palonosetrón al menos posiblemente) fueron cefalea (9 %) y estreñimiento (5 %).

En los estudios clínicos se observaron las siguientes reacciones adversas, posiblemente o probablemente relacionadas con el palonosetrón, clasificadas como reacciones adversas notificadas después de su comercialización como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran a continuación en orden descendente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	RA frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	RA poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	RA muy raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperpotasemia, trastornos metabólicos, hipocalcemia, hipopotasemia, anorexia, hiperglucemia, apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de ánimo eufórico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo	Somnolencia, insomnio, parestesia, hipersomnia, neuropatía periférica sensitiva	
Trastornos oculares		Irritación ocular, ambliopía	
Trastornos del oído y del laberinto		Cinetosis, acúfenos	
Trastornos cardíacos		Taquicardia, bradicardia, extrasístoles, isquemia miocárdica, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión, cambio de color de las venas, venas dilatadas	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea	Dispepsia, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca, flatulencia	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica, erupción pruriginosa	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, glucosuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, pirexia, fatiga, sensación de calor, enfermedad de tipo gripal	Reacción en la zona de inyección*
Exploraciones complementarias		Aumento de la concentración de transaminasas, intervalo QT del electrocardiograma prolongado	

A partir de la experiencia poscomercialización.

*Incluye lo siguiente: quemazón, induración, molestias y dolor.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos llevados a cabo con pacientes pediátricos para la prevención de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia moderada o altamente emetógena, 402 pacientes recibieron una dosis única de palonosetrón (3, 10 o 20 µg/kg). Se notificaron las reacciones adversas siguientes (frecuentes o poco frecuentes) del palonosetrón, no habiéndose notificado ninguna de ellas con una frecuencia > 1 %.

Sistema MedDRA de clasificación por órganos	RA frecuentes (≥1/100 a <1/10)	RA poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, discinesia
Trastornos cardíacos		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, trastorno de conducción, taquicardia sinusal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea, epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica, prurito, trastorno de la piel, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, dolor en el lugar de infusión, reacción en el lugar de infusión, dolor

Se evaluaron las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron palonosetrón durante un máximo de 4 ciclos de quimioterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos se han empleado dosis de hasta 6 mg. El grupo de dosis más alta mostró una incidencia de reacciones adversas semejante a la de los demás grupos de dosis, y no se observó ningún efecto de respuesta a la dosis. En el caso poco probable de que se produzca una sobredosis con palonosetrón, debe tratarse con tratamiento de soporte. No se han llevado a cabo estudios de diálisis. No obstante, dado el gran volumen de distribución, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento eficaz de la sobredosis de palonosetrón.

Población pediátrica

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los estudios realizados en la población pediátrica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos antagonistas de los receptores de la serotonina (5-HT₃), código ATC: A04AA05

El palonosetrón es un antagonista selectivo de gran afinidad del receptor de la 5-HT₃. En dos estudios aleatorizados, con enmascaramiento doble, llevados a cabo en un total de 1132 pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena, que incluía cisplatino ≤ 50 mg/m², carboplatino, ciclofosfamida ≤ 1500 mg/m² y doxorubicina > 25 mg/m², se compararon las dosis de 250 y 750 μ g de palonosetrón con las de 32 mg de ondansetrón (semivida de 4 horas) o 100 mg de dolasetrón (semivida de 7,3 horas), administradas por vía intravenosa el Día 1, sin dexametasona. En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble, llevado a cabo en un total de 667 pacientes que recibieron quimioterapia muy emetógena, que incluía cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida > 1500 mg/m² y dacarbacina, se compararon las dosis de 250 y 750 μ g de palonosetrón con la de 32 mg de ondansetrón, administradas por vía intravenosa el Día 1. Como medida profiláctica se administró dexametasona antes de la quimioterapia en el 67 % de los pacientes.

Los estudios fundamentales no fueron diseñados para evaluar la eficacia del palonosetrón para retardar la aparición de las náuseas y los vómitos. La actividad antiemética se observó durante 0-24 horas, 24-120 horas y 0-120 horas. En las tablas siguientes se presentan resumidos los resultados procedentes de los estudios sobre quimioterapia moderadamente emetógena y del estudio sobre quimioterapia muy emetógena.

En comparación con los comparadores, el palonosetrón no mostró inferioridad en la fase aguda de la émesis, tanto por la quimioterapia moderadamente emetógena como por la muy emetógena.

Aunque no se haya demostrado la eficacia comparativa del palonosetrón en varios ciclos en los ensayos clínicos controlados, los 875 pacientes que se incluyeron en los ensayos clínicos en fase III continuaron en un estudio de seguridad en abierto y fueron tratados con 750 μ g durante un máximo de 9 ciclos más de quimioterapia. La seguridad global se mantuvo durante todos los ciclos.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes^a que respondieron al tratamiento por grupo y fase del tratamiento del estudio de quimioterapia moderadamente emetógena en comparación con el ondansetrón

	Palonosetrón 250 µg (n = 189)	Ondansetrón 32 mg (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis ni tratamiento de rescate)				IC del 97,5 %^b
0-24 horas	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 horas	74,1	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 horas	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Control completo (respuesta completa y tan solo náuseas leves)				valor de la p^c
0-24 horas	76,2	65,4	10,8	NS
24-120 horas	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 horas	63,0	44,9	18,1	0,001
Sin náuseas (escala de Likert)				valor de la p^c
0-24 horas	60,3	56,8	3,5	NS
24-120 horas	51,9	39,5	12,4	NS
0-120 horas	45,0	36,2	8,8	NS

^a Cohorte con intención de tratar.

^b El estudio fue diseñado para demostrar la ausencia de inferioridad. Un límite inferior mayor de -15 % demuestra la ausencia de inferioridad entre el palonosetrón y el comparador.

^c Prueba de la χ^2 . Nivel de significación estadística de $\alpha = 0,05$.

Tabla 2. Porcentaje de pacientes^a que respondieron al tratamiento por grupo y fase del tratamiento del estudio de quimioterapia moderadamente emetógena en comparación con el dolasetrón

	Palonosetrón 250 µg (n = 185)	Ondansetrón 32 mg (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis ni tratamiento de rescate)				IC del 97,5 %^b
0-24 horas	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 horas	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 horas	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Control completo (respuesta completa y tan solo náuseas leves)				valor de la p^c
0-24 horas	57,1	47,6	9,5	NS
24-120 horas	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 horas	41,8	30,9	10,9	0,027
Sin náuseas (escala de Likert)				valor de la p^c
0-24 horas	48,7	41,4	7,3	NS
24-120 horas	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 horas	33,9	22,5	11,4	0,014

^a Cohorte con intención de tratar.

^b El estudio fue diseñado para demostrar la ausencia de inferioridad. Un límite inferior mayor de -15 % demuestra la ausencia de inferioridad entre el palonosetrón y el comparador.

^c Prueba de la χ^2 . Nivel de significación estadística de $\alpha = 0,05$.

Tabla 3. Porcentaje de pacientesa que respondieron al tratamiento por grupo y fase del tratamiento del estudio de quimioterapia muy emetógena en comparación con el ondansetrón

	Palonosetrón 250 µg (n = 223)	Ondansetrón 32 mg (n = 221)	Delta
	%	%	%

Respuesta completa (sin emesis ni tratamiento de rescate)				IC del 97,5 %^b
0-24 horas	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 horas	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 horas	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Control completo (respuesta completa y tan solo náuseas leves)				valor de la p^c
0-24 horas	56,5	51,6	4,9	NS
24-120 horas	40,8	35,3	5,5	NS
0-120 horas	37,7	29,0	8,7	NS
Sin náuseas (escala de Likert)				valor de la p^c
0-24 horas	53,8	49,3	4,5	NS
24-120 horas	35,4	32,1	3,3	NS
0-120 horas	33,6	32,1	1,5	NS

^a Cohorte con intención de tratar.

^b El estudio fue diseñado para demostrar la ausencia de inferioridad. Un límite inferior mayor de -15 % demuestra la ausencia de inferioridad entre el palonosetrón y el comparador.

^c Prueba de la χ^2 . Nivel de significación estadística de $\alpha = 0,05$.

El efecto del palonosetrón en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y los parámetros del ECG (incluido el intervalo QTc) fueron comparables a los del ondansetrón y el dolasetrón en los ensayos clínicos sobre las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ). En los estudios no clínicos, el palonosetrón posee la capacidad de bloquear los canales iónicos que están implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y de prolongar la duración del potencial de acción.

El efecto del palonosetrón en el intervalo QTc se evaluó en un ensayo clínico con enmascaramiento doble, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo y un control positivo (moxifloxacino) en adultos de ambos sexos. El objetivo era evaluar los efectos del palonosetrón en el ECG, administrado por vía i.v. con dosis únicas de 0,25, 0,75 o 2,25 mg a 221 sujetos sanos. El estudio no demostró ningún efecto en la duración del intervalo QT/QTc ni tampoco en ningún otro intervalo del ECG con dosis de hasta 2,25 mg. No se observó ninguna variación clínicamente significativa en la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular (AV) y la repolarización cardíaca.

Población pediátrica

Prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ):

La seguridad y la eficacia del palonosetrón i.v., administrado con dosis únicas de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, se estudió en un ensayo clínico llevado a cabo en 72 pacientes de los siguientes grupos etarios: de > 28 días a 23 meses de edad (12 pacientes), de 2 a 11 años de edad (31 pacientes) y de 12 a 17 años de edad (29 pacientes), que estaban recibiendo quimioterapia muy emetógena o moderadamente emetógena. No surgieron problemas de seguridad con ninguna concentración de dosis. La variable principal de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que mostraron una respuesta completa (RC, definida como ningún episodio emético y ningún medicamento de rescate) durante las primeras 24 horas posteriores al inicio de la administración de la quimioterapia. La eficacia de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de palonosetrón, en comparación con 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de palonosetrón, fue del 54,1 % y del 37,1 % respectivamente.

La eficacia del palonosetrón en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes oncológicos pediátricos se demostró en un segundo ensayo clínico fundamental de ausencia de inferioridad, en el que se comparó una infusión única intravenosa de palonosetrón con un tratamiento i.v. con ondansetrón. Se trató a un total de 493 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 64 días y 16,9 años, y que estaban recibiendo quimioterapia moderada (69,2 %) o muy emetógena (30,8 %), con 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,75 mg como máximo) de palonosetrón, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1,5 mg como máximo) de palonosetrón u ondansetrón (3 dosis de 0,15 mg/kg; dosis máxima total de 32 mg), 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emetógena durante el Ciclo 1. La mayoría de los pacientes de todos los grupos de tratamiento ya habían recibido quimioterapia previamente (78,5 %). Las quimioterapias emetógenas administradas incluyeron doxorubicina, ciclofosfamida (< 1500 mg/m²), ifosfamida, cisplatino, dactinomicina, carboplatino y daunorrubicina. En el 55 % de los pacientes se administraron

corticoesteroides adyuvantes con la quimioterapia, incluida la dexametasona. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta completa en la fase aguda del primer ciclo de quimioterapia, definida como la ausencia de emesis, arcadas y medicamentos de rescate en las primeras 24 horas tras el inicio de la quimioterapia. La eficacia se basó en demostrar la ausencia de inferioridad del palonosetrón intravenoso, en comparación con el ondansetrón intravenoso. Los criterios de ausencia de inferioridad se cumplían si el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % de la diferencia en las tasas de respuesta completa del palonosetrón intravenoso menos las del ondansetrón intravenoso era mayor del -15 %. En los grupos de 10 µg/kg y 20 µg/kg de palonosetrón y en el grupo de ondansetrón, el porcentaje de pacientes que presentó una $RC_{0-24\text{ h}}$ fue del 54,2 %, 59,4 % y 58,6 %. Puesto que el intervalo de confianza del 97,5 % (prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos) de la diferencia de la $RC_{0-24\text{ h}}$ entre 20 µg/kg de palonosetrón y ondansetrón fue [-11,7 %, 12,4 %], la dosis de 20 µg/kg de palonosetrón demostró la ausencia de inferioridad respecto al ondansetrón.

Aunque en este estudio se demostró que los pacientes pediátricos necesitan una dosis de palonosetrón más alta que los adultos para evitar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, el perfil de seguridad es coherente con el perfil establecido en adultos (ver sección 4.8). La información referente a la farmacocinética se presenta en la sección 5.2.

Prevención de las náuseas y los vómitos posquirúrgicos (NVPQ):

Se realizaron dos ensayos clínicos en la población pediátrica. La seguridad y la eficacia del palonosetrón i.v., administrado con dosis únicas de 1 µg/kg y 3 µg/kg, se comparó en un ensayo clínico llevado a cabo en 150 pacientes de los siguientes grupos etarios: de > 28 días a 23 meses de edad (7 pacientes), de 2 a 11 años de edad (96 pacientes) y de 12 a 16 años de edad (47 pacientes), que iban a someterse a una intervención quirúrgica programada. No surgió ningún problema de seguridad en ninguno de los grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que no padeció emesis durante las 0-72 horas posteriores a la intervención quirúrgica fue semejante después de la administración de 1 µg/kg o de 3 µg/kg de palonosetrón (88 % frente a 84 %).

El segundo ensayo clínico pediátrico fue un estudio multicéntrico, con enmascaramiento doble, doble placebo, aleatorizado, de grupos paralelos, con control activo, de dosis única y de ausencia de inferioridad, en el que se comparó el palonosetrón i.v. (1 µg/kg; 0,075 mg como máximo) con el ondansetrón i.v. En este estudio participaron 670 pacientes pediátricos de cirugía en total, con edades comprendidas entre 30 días y 16,9 años de edad. El criterio de valoración principal de la eficacia — respuesta completa (RC: sin vómitos, sin náuseas y sin antieméticos de rescate) durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica— se alcanzó en el 78,2 % de los pacientes del grupo tratado con palonosetrón y en el 82,7 % del grupo tratado con ondansetrón. Dado el margen de ausencia de inferioridad especificado previamente del -10 %, el intervalo de confianza de la ausencia de inferioridad estadística mediante la prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos de la diferencia en el criterio de valoración principal —respuesta completa (RC)— fue [-10,5, 1,7 %], por lo que no se demostró la ausencia de inferioridad. No surgió ningún problema de seguridad nuevo en ninguno de los grupos de tratamiento.

Para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica, ver la sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa, después de la disminución inicial en las concentraciones plasmáticas se produce una eliminación lenta del organismo, con una semivida de eliminación terminal media de 40 horas aproximadamente. La concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva media de la concentración plasmática frente al tiempo ($AUC_{0-\infty}$) suelen ser proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 0,3–90 µg/kg en sujetos sanos y en pacientes oncológicos.

Tras la administración por vía intravenosa de 3 dosis de 0,25 mg de palonosetrón en días alternos a 11 pacientes con cáncer testicular, el aumento medio (\pm DT) de la concentración plasmática entre el Día 1 y el Día 5 fue del 42 ± 34 %. Tras la administración por vía intravenosa de 0,25 mg de palonosetrón una vez al

día durante 3 días a 12 sujetos sanos, el aumento medio (\pm DT) de la concentración plasmática de palonosetrón entre el Día 1 y el Día 3 fue del 110 ± 45 %.

Las simulaciones farmacocinéticas indican que la exposición total ($AUC_{0-\infty}$) de 0,25 mg de palonosetrón por vía intravenosa una vez al día durante 3 días consecutivos fue semejante a la de una dosis única de 0,75 mg por vía intravenosa, aunque la $C_{m\acute{a}x}$ de la dosis única de 0,75 mg fue superior.

Distribución

El palonosetrón, administrado a la dosis recomendada, se distribuye ampliamente en el organismo, con un volumen de distribución de aproximadamente 6,9-7,9 l/kg. Aproximadamente el 62 % del palonosetrón se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

El palonosetrón se elimina por dos vías: un 40 % se elimina a través del riñón y el 50 % aproximadamente se metaboliza para formar dos metabolitos principales, que poseen menos del 1 % de la actividad antagonista de los receptores 5-HT₃ del palonosetrón. Los estudios *in vitro* sobre metabolismo han demostrado que la CYP2D6 y, en menor grado, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo del palonosetrón. No obstante, los parámetros farmacocinéticos clínicos no difieren significativamente entre metabolizadores lentos y rápidos de los sustratos de la CYP2D6. El palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del sistema del citocromo P450 en concentraciones clínicamente significativas.

Eliminación

Después de una dosis única administrada por vía intravenosa de 10 μ g/kg de [¹⁴C]-palonosetrón, aproximadamente el 80 % de la dosis se recuperó en un período de 144 horas en la orina, siendo el palonosetrón aproximadamente el 40 % de la dosis administrada, como principio activo inalterado. Después de la administración de un solo bolo a voluntarios sanos, el aclaramiento corporal total del palonosetrón fue de 173 ± 73 ml/min y el aclaramiento renal fue de 53 ± 29 ml/min. El bajo aclaramiento corporal total y el gran volumen de distribución dieron como resultado una semivida de eliminación terminal en plasma de unas 40 horas. El 10 % de los pacientes presentan una semivida de eliminación terminal media superior a 100 horas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Personas de edad avanzada

La edad no afecta a la farmacocinética del palonosetrón. No se precisa un ajuste de la dosis en el caso de los pacientes de edad avanzada.

Sexo

El sexo no afecta a la farmacocinética del palonosetrón. No es preciso realizar un ajuste de la pauta posológica en función del sexo.

Población pediátrica

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

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

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de pacientes oncológicos pediátricos tras la infusión intravenosa de una dosis de 20 µg/kg de palonosetrón durante 15 minutos y en pacientes oncológicos adultos que recibieron dosis de 3 y 10 µg/kg de palonosetrón mediante bolo intravenoso

	Pacientes oncológicos pediátricos ^a				Pacientes oncológicos adultos ^b	
	< 2 años	De 2 a < 6 años	De 6 a < 12 años	De 12 a < 17 años	3,0 µg/kg g	10 µg/kg g
	n = 3	n = 5	n = 7	n = 10	n = 6	n = 5
AUC _{0-∞} (h·µg/l)	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
t _{1/2} (horas)	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	n = 6	n = 14	n = 13	n = 19	n = 6	n = 5
Aclaramiento ^c (l/h/kg)	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volumen de distribución ^{c,d} (l/kg)	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Parámetros FC expresados como media geométrica (CV), salvo en el caso del T_{1/2}, que se expresa con la mediana.

^b Parámetros FC expresados como media aritmética (DT).

^c El aclaramiento y el volumen de distribución se calcularon a partir de los grupos combinados de dosis de 10 µg/kg y 20 µg/kg, ajustados según el peso. En los adultos, las distintas concentraciones de dosis se indican en el encabezamiento de la columna.

^d En el caso de los pacientes oncológicos pediátricos se notifica el V_{ss} y en el de los pacientes oncológicos adultos, el V_z.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal de leve a moderada no afecta de forma significativa a los parámetros farmacocinéticos del palonosetrón. La insuficiencia renal grave disminuye el aclaramiento renal, aunque en esta población de pacientes el aclaramiento corporal total es semejante al de los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal no se precisa un ajuste de la pauta posológica. No se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no afecta de forma significativa al aclaramiento corporal total de palonosetrón, en comparación con los sujetos sanos. A pesar de que la semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de palonosetrón aumentan en los sujetos que padecen una insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron efectos en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica poca importancia para su uso clínico.

Los estudios no clínicos indican que el palonosetrón puede bloquear los canales iónicos que están implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración del potencial de acción únicamente a concentraciones muy elevadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Solo se dispone de un número limitado de

datos a partir de los estudios llevados a cabo en animales relativos a la penetración de la barrera placentaria (ver sección 4.6).

El palonosetrón no es mutagénico. Dosis elevadas de palonosetrón (cada dosis que provoca al menos 30 veces la exposición terapéutica en humanos) administradas a diario durante dos años provocaron un aumento de la tasa de tumores hepáticos, neoplasias endocrinas (en el tiroides, la pituitaria, el páncreas y la médula suprarrenal) y tumores cutáneos en ratas, pero no en ratones. Los mecanismos subyacentes no se conocen del todo, pero dadas las dosis elevadas de palonosetrón que se emplearon y puesto que el uso de palonosetrón en humanos está indicado en administración única, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Citrato sódico
Ácido cítrico monohidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto el vial, utilizar inmediatamente y desechar cualquier resto de solución sin utilizar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Este medicamento se presenta en viales de vidrio de borosilicato (de tipo I), de 6 ml de volumen, con tapón de goma de bromobutilo y cierre hermético de aluminio y plástico de 20 mm de grosor. Se presenta en envases de 1 vial que contiene 5 ml de solución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Se deberá desechar toda solución sobrante no empleada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Qilu Pharma Spain S.L.
Paseo de la Castellana 40,
8, Madrid, 28046,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016