

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palonosetron Sala 250 microgramos solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 microgramos de palonosetrón (como hidrocloreto).

Cada vial de 5 ml de solución contiene 250 microgramos de palonosetrón (como palonosetrón hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

El pH es entre 4,5 y 5,5 y la osmolalidad es de 250 y 375 mOsm / kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Palonosetron Sala está indicado en adultos para:

- la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética,
- la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emética.

Palonosetron Sala está indicado en pacientes pediátricos de 1 mes de edad y mayores para:

- la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética y la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emética.

4.2. Posología y forma de administración

Palonosetron Sala debe utilizarse solo antes de administrar la quimioterapia. Este medicamento deberá ser administrado por un profesional sanitario bajo la supervisión médica apropiada.

Posología

Adultos

Se administran 250 microgramos de palonosetrón en una sola inyección intravenosa rápida aproximadamente 30 minutos antes de iniciar la quimioterapia. Palonosetron Sala deberá inyectarse en un período de 30 segundos.

La eficacia de Palonosetron Sala en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la

quimioterapia altamente emética podría intensificarse con la administración de un corticoesteroide antes de la quimioterapia.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad):

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

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

No hay datos disponibles para los pacientes con enfermedad renal 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

Ya que palonosetrón podrá 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.

Con todos los niveles de dosis evaluados, palonosetrón no indujo ninguna prolongación relevante del intervalo 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 (ver sección 5.1).

Sin embargo, al igual que con otros antagonistas de 5-HT₃, habrá que tener precaución cuando se utilice palonosetrón en pacientes que tengan o que probablemente desarrollen prolongación del intervalo QT. Estas patologías incluyen a pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, anomalías de los electrolitos, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, trastornos de la conducción y a pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que produzcan

prolongación del intervalo QT o anomalías de los electrolitos. Se deben corregir la hipopotasiemia y la hipomagnesiemia antes de la administración de antagonistas de 5-HT₃.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT₃ solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI). Se aconseja observar adecuadamente a los pacientes por si presentan síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico.

Palonosetron Sala 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.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, pero si se administra la dosis máxima para los niños (6 viales) el contenido de sodio corresponde a 1,2 mmol de sodio (27,90 mg).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palonosetrón se metaboliza principalmente mediante CYP2D6, contribuyendo en menor medida las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. En base a los estudios *in vitro*, el palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Agentes quimioterapéuticos

En estudios preclínicos, palonosetrón no inhibió la actividad antitumoral de los cinco agentes quimioterapéuticos analizados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina y mitomicina C).

Metoclopramida

En un estudio clínico, no se mostró interacción farmacocinética significativa entre una sola dosis intravenosa de palonosetrón y la concentración en estado estacionario de metoclopramida oral, que es un inhibidor de CYP2D6.

Inductores e inhibidores de CYP2D6

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

Corticoesteroides

Palonosetrón se ha administrado de forma segura con corticoesteroides.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., los SSRI y los SNRI)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos (entre ellos los SSRI y los SNRI).

Otros medicamentos

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para palonosetrón. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Solo existe un número limitado de datos de estudios en animales en relación con el traspaso a través de la placenta (ver sección 5.3).

No existe experiencia sobre el uso de palonosetrón en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe utilizarse palonosetrón durante el embarazo excepto si el médico lo considerase claramente necesario.

Lactancia

Al no haber datos sobre la excreción de palonosetrón en la leche materna, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de palonosetrón en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos con adultos, con una dosis de 250 microgramos (633 pacientes en total), las reacciones adversas observadas con más frecuencia, que al menos estaban posiblemente relacionadas con Palonosetrón Sala, fueron dolor de cabeza (9%) y estreñimiento (5%).

En los estudios clínicos se observaron las siguientes reacciones adversas como posiblemente o probablemente relacionadas con Palonosetrón Sala. Se clasificaron como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Se notificaron reacciones adversas muy raras ($< 1/10.000$) poscomercialización.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran a continuación en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	RA frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	RA poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	RA muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercalcemia, trastornos metabólicos, hipocalcemia, hipopotasiemia, anorexia, hiperglucemia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado eufórico	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Somnolencia, insomnio, parestesia, hipersomnía, neuropatía sensorial periférica	
Trastornos oculares		Irritación ocular, ambliopía	
Trastornos del oído y del laberinto		Enfermedad del movimiento, acúfenos	
Trastornos cardíacos		Taquicardia, bradicardia, extrasístole, isquemia miocárdica, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístole supraventricular	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión, decoloración de las venas, distensión de las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Diarrea	Dispepsia, dolor abdominal, dolor de abdomen alto, sequedad de boca, flatulencia	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica, exantema prurítico	
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 seudogripal	Reacción en el lugar de inyección*
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas, prolongación de QT en el electrocardiograma	

A partir de la experiencia poscomercialización

*Incluye las siguientes: quemazón, induración, molestias y dolor

Población pediátrica

En los ensayos clínicos con pacientes pediátricos para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emética, 402 pacientes recibieron una dosis única de palonosetrón (3, 10 o 20 µg/kg). Se notificaron las siguientes reacciones adversas frecuentes o poco frecuentes para palonosetrón, ninguna se notificó con una frecuencia >1 %.

Clasificación de órganos del sistema	RA frecuentes (≥1/100 a <1/10)	RA poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, discinesia
Trastornos cardíacos		Prolongación de QT en el electrocardiograma, trastorno de la 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 administración de la perfusión, reacción en el lugar de administración de la perfusión, dolor

Se evaluaron las reacciones adversas en los pacientes pediátricos tratados con palonosetrón durante un máximo de 4 ciclos de quimioterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

En los estudios clínicos con adultos se han utilizado dosis de hasta 6 mg. El grupo de dosis más alta presentó una incidencia similar de reacciones adversas en comparación con los demás grupos de dosis y no se observaron efectos de respuesta a la dosis. En el caso poco probable de sobredosis con Palonosetrón Sala, deberá tratarse con terapia complementaria. No se han realizado estudios de diálisis, sin embargo, debido al gran volumen de distribución, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento eficaz para la sobredosis con Palonosetrón Sala.

Población pediátrica

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los estudios clínicos con pacientes pediátricos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, antagonistas de receptores de serotonina (5HT₃), código ATC: A04AA05.

Palonosetrón es un antagonista de gran afinidad selectivo del receptor 5HT₃.

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, con 1.132 pacientes en total que recibieron quimioterapia moderadamente emética que incluía cisplatino ≤ 50 mg/m², carboplatino, ciclofosfamida ≤ 1500 mg/m² y doxorubicina >25 mg/m², se comparó palonosetrón 250 microgramos y 750 microgramos con ondansetrón 32 mg (semivida de 4 horas) o dolasetrón 100 mg (semivida de 7,3 horas) administrados por vía intravenosa en el día 1, sin dexametasona.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, con 667 pacientes en total que recibieron quimioterapia altamente emética que incluía cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida >1500 mg/m² y dacarbazina, se comparó palonosetrón 250 microgramos y 750 microgramos con ondansetrón 32 mg administrados por vía intravenosa en el día 1. Se administró dexametasona de forma profiláctica antes de la quimioterapia en el 67% de los pacientes.

Los estudios pivotaes no estaban diseñados para evaluar la eficacia de palonosetrón en las náuseas y vómitos tardíos. Se observó actividad antiemética durante 0-24 horas, 24-120 horas y 0-120 horas. Los resultados de los estudios sobre la quimioterapia moderadamente emética y del estudio sobre la quimioterapia altamente emética se resumen en las siguientes tablas.

Palonosetrón no fue inferior frente a los comparadores en la fase aguda de la emesis tanto en el escenario moderadamente emético como altamente emético.

Aunque no se ha demostrado la eficacia comparativa de palonosetrón en ciclos múltiples en los estudios clínicos controlados, 875 pacientes que se inscribieron en los tres ensayos de fase III continuaron en un estudio de seguridad abierto y fueron tratados con palonosetrón 750 microgramos con un máximo de 9 ciclos adicionales de quimioterapia. Se mantuvo la seguridad global durante todos los ciclos.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes^a respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia moderadamente emética frente a ondansetrón.

	Palonosetrón Sala 250 microgramos (n= 189)	Ondansetrón 32 miligramos (n= 185)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)				97,5% IC^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 no más que náuseas leves)				valor 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 Likert)				valor 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 tratamiento

^b El estudio fue diseñado para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de –15% demuestra la no inferioridad entre Palonosetrón Sala y el comparador.

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

Tabla 2: Porcentaje de pacientes^a respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia moderadamente emética frente a dolasetrón.

	Palonosetron Reig Jofre 250 microgramos (n= 185)	Dolasetrón 100 miligramos (n= 191)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)				97,5% IC^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 no más que náuseas leves)				Valor 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 Likert)				Valor 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 tratamiento

^b El estudio se diseñó para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Palonosetron Sala y el comparador.

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

Tabla 3: Porcentaje de pacientes^a respondedores por grupo de tratamiento y fase en el estudio de quimioterapia altamente emética frente a ondansetrón

	Palonosetron Reig Jofre 250 microgramos (n= 223)	Ondansetrón 32 miligramos (n= 221)	Delta	
	%	%	%	
Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate)				97,5% IC^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 no más que náuseas leves)				Valor 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 Likert)				Valor 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 tratamiento

^b El estudio se diseñó para mostrar la no inferioridad. Un límite inferior mayor de -15% demuestra la no inferioridad entre Palonosetron Sala y el comparador.

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

Los efectos del palonosetrón en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y los parámetros del ECG, incluido el intervalo QTc, fueron comparables a los de ondansetrón y dolasetrón en los estudios clínicos de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. En los estudios no clínicos, el palonosetrón tiene la capacidad de bloquear los canales iónicos implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y de prolongar la duración del potencial de acción.

Se evaluó el efecto del palonosetrón en el intervalo QTc en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacina) en hombres y mujeres adultos. El objetivo era evaluar los efectos en el ECG del palonosetrón administrado por vía intravenosa en dosis únicas de 0,25, 0,75 o 2,25 mg en 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 hubo ningún cambio clínicamente significativo 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:

Se estudió la seguridad y la eficacia del palonosetrón IV en dosis únicas de 3 µg/kg y 10 µg/kg en un

primer estudio clínico en 72 pacientes de los siguientes grupos de edad: >28 días a 23 meses (12 pacientes), 2 a 11 años (31 pacientes) y 12 a 17 años (29 pacientes), que recibían quimioterapia alta o moderadamente emetogénica. No aparecieron problemas de seguridad con ningún nivel de dosis. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que mostraron una respuesta completa (RC, definida como ningún episodio emético y ninguna medicación de rescate) durante las primeras 24 horas después de iniciar la administración de la quimioterapia. La eficacia de 10 µg/kg de palonosetrón en comparación con 3 µg/kg de palonosetrón fue del 54,1% y del 37,1% respectivamente.

La eficacia de Palonosetrón Sala para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes oncológicos pediátricos se demostró en un segundo ensayo fundamental de no inferioridad que comparó una única perfusión intravenosa de palonosetrón frente a un régimen con ondansetrón IV.

Un total de 493 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 64 días y los 16,9 años que recibían quimioterapia moderada (69,2 %) o altamente emética (30,8 %) fueron tratados con 10 µg/kg (máximo 0,75 mg) de palonosetrón, 20 µg/kg (máximo 1,5 mg) de palonosetrón u ondansetrón (3 dosis de 0,15 mg/kg, dosis máxima total de 32 mg) 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emética durante el ciclo 1. La mayoría de los pacientes de todos los grupos de tratamiento ya habían recibido quimioterapia previamente (78,5 %). Las quimioterapias eméticas administradas incluían doxorubicina, ciclofosfamida (<1500 mg/m²), ifosfamida, cisplatino, dactinomicina, carboplatino y daunorubicina. En el 55 % de los pacientes se administraron con la quimioterapia corticoesteroides adyuvantes que incluyeron dexametasona. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta completa en la fase aguda del primer ciclo de quimioterapia, definida como sin emesis, sin náuseas y sin medicación de rescate en las primeras 24 horas tras comenzar la quimioterapia. La eficacia se basó en demostrar la no inferioridad de palonosetrón intravenoso en comparación con ondansetrón intravenoso. Se cumplían los criterios de no inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % para la diferencia en las tasas de respuesta completa de palonosetrón intravenoso menos 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, la proporción de pacientes con RC_{0-24h} fue del 54,2 %, 59,4 % y 58,6 %. Ya que el intervalo de confianza del 97,5 % (prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos) de la diferencia en la RC_{0-24h} entre 20 µg/kg de palonosetrón y ondansetrón fue [-11,7 %, 12,4 %], la dosis de 20 µg/kg de palonosetrón demostró no ser inferior a ondansetrón. Aunque en este estudio se demostró que los pacientes pediátricos necesitan una dosis de palonosetrón más alta que los adultos para prevenir 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 relativa a la farmacocinética se facilita en la sección 5.2.

Prevención de las náuseas y los vómitos posoperatorios:

Se realizaron dos ensayos pediátricos. Se comparó la seguridad y eficacia del palonosetrón IV en dosis únicas de 1 µg/kg y 3 µg/kg en un primer estudio clínico en 150 pacientes de los siguientes grupos de edad: >28 días a 23 meses (7 pacientes), 2 a 11 años (96 pacientes) y 12 a 16 años (47 pacientes) que se sometían a cirugía programada. No surgió ningún problema de seguridad en ninguno de los grupos de tratamiento. La proporción de pacientes sin emesis durante las 0-72 horas después de la intervención quirúrgica fue similar después de la administración de 1 µg/kg o de 3 µg/kg de palonosetrón (88% frente a 84%).

El segundo ensayo pediátrico fue un estudio multicéntrico, doble ciego, doble simulación, aleatorizado, de grupos paralelos con control activo, de una única dosis y de no inferioridad, en el que se comparó palonosetrón IV (1 µg/kg, máximo 0,075 mg) frente a ondansetrón IV. Participaron un total de 670 pacientes pediátricos de cirugía, con edades comprendidas entre los 30 días y los 16,9 años. El criterio principal de valoración de la eficacia, la respuesta completa (RC: sin emesis, sin náuseas y sin medicación antiemética de rescate) durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica se alcanzó en el 78,2 % de los pacientes en el grupo de palonosetrón y en el 82,7 % en el grupo de ondansetrón. Dado el margen de no inferioridad previamente especificado del -10 %, el intervalo de confianza para la no inferioridad estadística utilizando la prueba de Mantel-Haenszel ajustada por estratos para la diferencia en el criterio principal de valoración, la respuesta completa (RC), fue [-10,5, 1,7 %], por lo que no se demostró la no inferioridad. No surgió ningún motivo de

preocupación de seguridad nuevo en ninguno de los grupos de tratamiento.

Para consultar la información sobre el uso pediátrico, ver la sección 4.2.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa, a la disminución inicial en las concentraciones plasmáticas le sigue una lenta eliminación corporal con una semivida de eliminación terminal media de aproximadamente 40 horas. La concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ($AUC_{0-\infty}$) son generalmente proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 0,3–90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en sujetos sanos y en pacientes oncológicos.

Tras la administración por vía intravenosa de tres dosis de 0,25 mg de palonosetrón una vez cada dos días en 11 pacientes con cáncer testicular, el aumento medio (\pm DE) en la concentración plasmática entre el día 1 y el día 5 fue del $42 \pm 34\%$. Tras la administración por vía intravenosa de 0,25 mg de palonosetrón una vez al día durante 3 días en 12 sujetos sanos, el aumento medio (\pm DE) en la concentración plasmática de palonosetrón entre el día 1 y el día 3 fue del $110 \pm 45\%$.

Las simulaciones farmacocinéticas indican que la exposición total ($AUC_{0-\infty}$) de 0,25 mg de palonosetrón administrado por vía intravenosa una vez al día durante 3 días consecutivos fue similar a la de una sola dosis de 0,75 mg por vía intravenosa, aunque la $C_{máx}$ de la dosis única de 0,75 mg fue más alta.

Distribución

Palonosetrón a la dosis recomendada se distribuye ampliamente en el cuerpo con un volumen de distribución de aproximadamente 6,9 a 7,9 l/kg. Aproximadamente el 62% de palonosetrón se fija a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

Palonosetrón se elimina por dos vías, alrededor del 40% se elimina a través del riñón y el 50% aproximadamente se metaboliza para formar dos metabolitos principales, que tienen menos del 1% de la actividad antagonista de los receptores $5HT_3$ del palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* han mostrado que CYP2D6 y en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores pobres y extensos de los sustratos de CYP2D6. Palonosetrón no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

Después de una sola dosis intravenosa de 10 microgramos/kg de [^{14}C]-palonosetrón, aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en un período de 144 horas en la orina, representando el palonosetrón aproximadamente el 40% de la dosis administrada, como principio activo sin alterar. Después de una sola inyección intravenosa rápida en voluntarios sanos, el aclaramiento corporal total de palonosetrón fue 173 ± 73 ml/min y el aclaramiento renal fue 53 ± 29 ml/min. El bajo aclaramiento corporal total y el gran volumen de distribución dieron lugar a una semivida de eliminación terminal en plasma de

aproximadamente 40 horas. El 10% de los pacientes presentan una semivida de eliminación terminal media superior a 100 horas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no afecta a la farmacocinética de palonosetrón. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Sexo

El sexo no afecta a la farmacocinética de palonosetrón. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica

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

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

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos en pacientes oncológicos pediátricos tras la perfusión intravenosa de Palonosetron Sala a una dosis de 20 µg/kg durante 15 minutos y en pacientes oncológicos adultos que recibieron dosis de 3 y 10 µg/kg de palonosetrón en inyecciones intravenosas rápidas.

	Pacientes oncológicos pediátricos ^a				Pacientes oncológicos adultos ^b	
	<2 años	2 a <6 años	6 a <12 años	12 a <17 años	3,0 µg/kg	10 µg/kg
	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	5,29	6,26	6,20	7,91	9,56

	(36,5)	(57,8)	(40,0)	(29,0)	(2,53)	(4,21)
--	--------	--------	--------	--------	--------	--------

^a Parámetros farmacocinéticos expresados como media geométrica (CV) excepto para $T_{1/2}$ que es la mediana.

^b Parámetros farmacocinéticos expresados como media aritmética (DE).

^c Se calcularon el aclaramiento y el volumen de distribución en los pacientes pediátricos a partir de los grupos de dosis de 10 µg/kg y de 20 µg/kg combinados, ajustados conforme al peso. En los adultos, los diferentes niveles de dosis se indican en el título de la columna.

^d El Vss se notifica para los pacientes oncológicos pediátricos, mientras que para los pacientes oncológicos adultos se notifica el Vz.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal de leve a moderada no afecta significativamente a los parámetros farmacocinéticos de palonosetrón. La insuficiencia renal grave reduce el aclaramiento renal, sin embargo, el aclaramiento corporal total en estos pacientes es similar al de los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. No hay datos farmacocinéticos disponibles para los pacientes en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no afecta significativamente al aclaramiento corporal total de palonosetrón en comparación con los sujetos sanos. Aunque la semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de palonosetrón aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios no clínicos indican que palonosetrón, únicamente con concentraciones muy altas, podrá bloquear los canales de iones implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración potencial de la acción.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Solo existe un número limitado de datos de estudios en animales en relación con el traspaso a través de la placenta (ver sección 4.6).

Palonosetrón no es mutagénico. Altas dosis de palonosetrón (causando cada dosis al menos 30 veces la exposición terapéutica en seres humanos) administradas cada día durante 2 años produjeron un aumento en el índice de tumores hepáticos, neoplasmas endocrinos (en el tiroides, la hipófisis, el páncreas y la medula suprarrenal) y tumores en la piel en ratas, pero no en ratones. Los mecanismos subyacentes no están completamente elucidados, pero por ser dosis altas las utilizadas y debido a que Palonosetrón Sala está indicado para una sola administración en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol

Edetato de sodio (dihidrato)

Citrato de sodio (dihidrato) (para ajustar el pH)

Ácido cítrico monohidrato (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de cristal de tipo I con tapón de goma fluorotec siliconizada de clorobutilo y cápsula de cierre de aluminio. 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, deberá eliminarse cualquier resto de solución sin utilizar. 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

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: 04/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021.

La información detallada de este medicamento está disponible en la web de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>