



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PALONOSETRON

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos, antagonistas de la serotonina (5HT3).
Código ATC: A04AA05.

3.1. Farmacodinamia

Palonosetrón es un antagonista de gran afinidad selectivo del receptor 5HT3, con propiedades antieméticas comprobadas en la fase aguda de la emesis tanto en el escenario moderadamente emético como altamente emético.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Después de la administración intravenosa ocurre una disminución inicial en las concentraciones plasmáticas seguidas por una eliminación corporal lenta con una vida media de eliminación terminal media de aproximadamente 40 horas. La concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) 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.

Distribución

Palonosetrón se distribuye ampliamente en el cuerpo con un volumen de distribución de aproximadamente 6,9 a 7,9L/kg. En un 62% aproximadamente palonosetrón se une a las proteínas plasmáticas.

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, con menos del 1% de la actividad antagonista de los receptores 5HT3 del palonosetrón. Se ha comprobado que el CYP2D6 y 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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

Después de una sola dosis intravenosa de 10 microgramos/kg de [14C]-palonosetrón, aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina en un período de 144 horas, representando el 40% de la dosis administrada, el palonosetrón inalterado. 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 vida media de eliminación terminal en plasma de aproximadamente 40 horas. El 10% de los pacientes presentan una vida media de eliminación terminal media superior a 100 horas.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios preclínicos indican que palonosetrón, a concentraciones muy altas, puede bloquear los canales de iones implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración potencial de la acción.

Dosis muy altas de palonosetrón (30 veces la dosis usada en 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 esclarecidos, pero por ser dosis altas las utilizadas y debido a que Palonosetrón está indicado para una sola administración en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

4. INDICACIONES

Prevención de náuseas y vómitos agudos asociados con cursos iniciales y repetidos de dosis de quimioterapia oncológica moderadamente y altamente emetogénica.

Prevención de náuseas y vómitos tardíos asociados con cursos iniciales y repetidos de dosis de quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 0,25 mg por vía intravenosa, administrados como dosis única treinta (30) minutos antes del inicio de la quimioterapia.





5.2. Dosis máxima:

Hasta 1,5 mg (1500 mcg), como dosis total.

5.3. Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

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

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.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, Diarrea.

Poco frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal, dolor de abdomen alto, sequedad de boca, flatulencia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hipercalemia, trastornos metabólicos, hipocalcemia, hipopotasemia, anorexia, hiperglucemia, disminución del apetito.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Retención urinaria, glucosuria.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Taquicardia, bradicardia, extrasístole, isquemia miocárdica, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístole supraventricular Hipotensión, hipertensión, decoloración de las venas, distensión de las venas.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, Mareo.

Poco frecuentes: Ansiedad, estado eufórico, Somnolencia, insomnio, parestesia, hipersomnía, neuropatía sensorial periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis alérgica, exantema prurítico.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Hipersensibilidad, anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Irritación ocular, ambliopía

Trastornos auditivos

Poco frecuentes: Enfermedad del movimiento, acúfenos



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, pirexia, fatiga, sensación de calor, enfermedad seudogripal

Muy raras: Reacción en el lugar de inyección

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Elevación de las transaminasas, prolongación de QT en electrocardiograma

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos entre ellos los SSRI y los SNRI, pueden provocar síndrome serotoninérgico.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Ya que palonosetrón podrá aumentar el tiempo de tránsito por el intestino grueso, los pacientes con historial de estreñimiento o con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados tras la administración.

Al igual que con otros antagonistas de 5-HT₃, se debe 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 ha observado en < 1% isquemia miocárdica.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Palonosetrón 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.

8.2. 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.

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

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En los estudios clínicos 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.

10.2. Tratamiento

En el caso poco probable de sobredosis con Palonosetrón, deberá tratarse con terapia de soporte y sintomática.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

