

ONICIT[®]

(cloridrato de palonosetrona)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda

Solução Injetável

0,05 mg/mL

ONICIT[®]

cloridrato de palonosetrona

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de

- 0,05 mg/mL em embalagem com 1 frasco-ampola com 1,5 mL (0,075 mg).

- 0,05 mg/mL em embalagem com 1 frasco-ampola com 5 mL (0,25 mg).

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

ONICIT 0,05 mg/mL:

Cada frasco-ampola de 1,5 mL contém 0,075 mg de palonosetrona na forma de cloridrato.

Cada frasco-ampola de 5 mL contém 0,25 mg de palonosetrona na forma de cloridrato.

Excipientes: manitol, edetato dissódico e tampão citrato em água para injetáveis. O pH dessa solução é de 4,5 a 5,5.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

ONICIT é indicado para:

Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia

- 1) na prevenção de náuseas e vômitos agudos associados a ciclos inicial e de repetição de quimioterapia contra o câncer moderadamente e altamente emetogênico, e
- 2) na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados a ciclos inicial e de repetição de quimioterapia contra o câncer moderadamente emetogênico.

Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório

Na prevenção das náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) por até 24 horas depois da cirurgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia**

A eficácia de uma injeção em dose única de palonosetrona na prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios induzidos por quimioterapia tanto moderada quanto altamente emetogênica foi estudada em três estudos clínicos Fase 3 e um estudo clínico Fase 2. Nesses estudos duplo-cegos, os índices de resposta completa (sem episódios eméticos e sem medicação de resgate) e outros parâmetros de eficácia foram avaliados durante, pelo menos, 120 horas após a administração da quimioterapia. A segurança e a eficácia da palonosetrona em cursos repetidos de quimioterapia também foram estudadas.

Quimioterapia Moderadamente Emetogênica

Dois estudos clínicos Fase 3 duplo-cegos envolvendo 1.132 pacientes compararam dose única IV de ONICIT ou com dose única IV de ondansetrona (estudo 1) ou com dolasetrona (estudo 2) administradas 30 minutos antes de quimioterapia moderadamente emetogênica que incluía carboplatina, cisplatina $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, ciclofosfamida $< 1.500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicina $> 25 \text{ mg/m}^2$, epirubicina, irinotecano e metotrexato $> 250 \text{ mg/m}^2$. Corticosteroides concomitantes não foram administrados profilaticamente no estudo 1, e foram usados por apenas 4% a 6% dos pacientes no estudo 2. A maioria dos pacientes nesses estudos era mulheres (77%), brancos (65%) e sem quimioterapia anterior (54%). A idade média era de 55 anos.

Quimioterapia Altamente Emetogênica

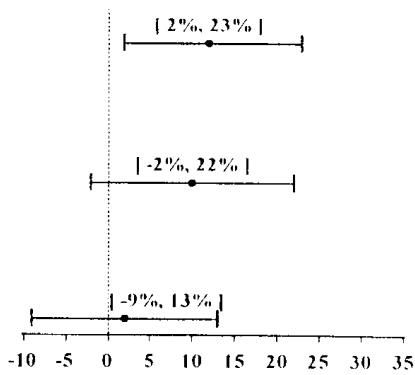
Um estudo Fase 2, duplo-cego e de doses variadas avaliou a eficácia da dose única IV de palonosetrona de 0,3 a 90 mcg/kg (equivalente a $< 0,1 \text{ mg}$ a 6 mg de dose fixa) em 161 pacientes adultos com câncer que nunca foram tratados com quimioterapia, e recebendo quimioterapia altamente emetogênica (cisplatina $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ ou ciclofosfamida $> 1.100 \text{ mg/m}^2$). Corticosteroides concomitantes não foram

administrados profilaticamente. A análise de dados desse estudo indica que 0,25 mg é a menor dose eficaz na prevenção de náuseas e vômitos agudos induzidos por quimioterapia altamente emetogênica.

Um estudo clínico, Fase 3, duplo-cego envolvendo 667 pacientes comparou dose única IV de ONICIT com dose única IV de ondansetrona (estudo 3) administrada 30 minutos antes da quimioterapia altamente emetogênica que incluiu cisplatina $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, ciclofosfamida $> 1.500 \text{ mg/m}^2$ e dacarbazina. Corticosteroides foram co-administrados profilaticamente antes da quimioterapia em 67% dos pacientes. Dos 667 pacientes, 51% eram mulheres, 60% brancos e 59% nunca haviam sido tratados com quimioterapia. A idade média era de 52 anos.

A atividade antiemética de ONICIT foi avaliada durante a fase aguda (0-24 horas) (Tabela 1), fase tardia (24-120 horas) (Tabela 2) e fase total (0-120 horas) (Tabela 3) pós-quimioterapia em estudos clínicos Fase 3.

Tabela 1: Prevenção de Náuseas e Vômitos Agudos (0-24 horas): Índices de Resposta Completa

Quimioterapia	Estudo	Grupo de Tratamento	N ^a	% com Resposta Completa	valor de p ^b	Intervalo de Confiança de 97,5% ONICIT menos Comparativo ^c
Moderadamente Emetogênica	1	ONICIT 0,25 mg	189	81	0,009	
		ondansetrona 32 mg IV	185	69		
	2	ONICIT 0,25 mg	189	63	NS	
		dolasetrona 100 mg IV	191	53		
Altamente Emetogênica	3	ONICIT 0,25 mg	223	59	NS	
		ondansetrona 32 mg IV	221	57		

Diferença nos Índices de Resposta Completa

a Corte de intenção de tratamento

b Teste exato de Fisher bilateral. Nível de significância em $\alpha = 0,025$.

c Os estudos foram desenhados para revelar não-inferioridade. Um limite inferior maior que -15% demonstra não-inferioridade entre ONICIT e comparativo.

Esses estudos mostram que o ONICIT foi eficaz na prevenção de náuseas e vômitos agudos associados aos cursos iniciais e de repetição de quimioterapia contra câncer moderada a altamente emetogênico. No estudo 3, a eficácia foi maior quando corticosteroides profiláticos foram administrados concomitantemente. A superioridade clínica sobre outros antagonistas do receptor 5-HT₃ não foi adequadamente demonstrada na fase aguda.

Tabela 2: Prevenção de Náuseas e Vômitos Tardios (24-120 horas): Índices de Resposta Completa

Índices de Resposta Completa					
Quimioterapia	Estudo	Grupo de Tratamento	N ^a	% com Resposta Completa	valor de p ^b
Moderadamente Emetogênica	1	ONICIT 0,25 mg	189	74	<0,001
		ondansetrona 32 mg IV	185	55	
	2	ONICIT 0,25 mg	189	54	0,004
		dolasetrona 100 mg IV	191	39	

Intervalo de Confiança de 97,5% ONICIT menos Comparativo^c

8%, 30%

3%, 27%

-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35

Diferença nos Índices de Resposta Completa

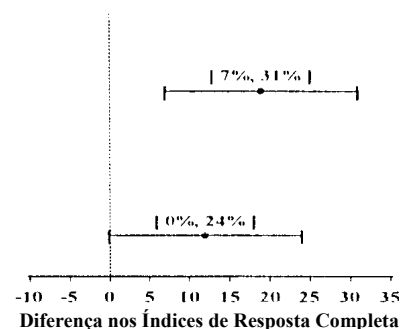
a Corte de intenção de tratamento

b Teste exato de Fisher bilateral. Nível de significância em $\alpha = 0,025$.

c Os estudos foram desenhados para revelar não-inferioridade. Um limite inferior maior que -15% demonstra não-inferioridade entre ONICIT e comparativo.

Esses estudos mostram que o ONICIT foi eficaz na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados a cursos iniciais e de repetição de quimioterapia moderadamente emetogênica.

Tabela 3: Prevenção de Náuseas e Vômitos Globais (0-120 horas): Índices de Resposta Completa

Índices de Resposta Completa						Intervalo de Confiança de 97,5% ONICIT menos Comparativo^c 
Quimioterapia	Estudo	Grupo de Tratamento	N ^a	% com Resposta Completa	valor de p ^b	
Moderadamente Emetogênica	1	ONICIT 0,25 mg	189	69	<0,001	
		ondansetrona 32 mg IV	185	50		
	2	ONICIT 0,25 mg	189	46	0,021	
		dolasetrona 100 mg IV	191	34		

a Corte de intenção de tratamento

b Teste exato de Fisher bilateral. Nível de significância em $\alpha = 0,025$.

c Os estudos foram desenhados para revelar não-inferioridade. Um limite inferior maior que -15% demonstra não-inferioridade entre ONICIT e comparativo.

Esses estudos mostram que o ONICIT foi eficaz na prevenção de náuseas e vômitos durante todo o período de 120 horas (5 dias) após os cursos inicial e de repetição de quimioterapia contra o câncer moderadamente emetogênico.

Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório

Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, estratificado, duplo-cego, de grupo paralelo, fase 3 (Estudo 1), a palonosetrona foi comparada a placebo na prevenção de NVPO em 546 pacientes que se submeteram a cirurgia abdominal e ginecológica. Todos os pacientes receberam anestesia geral. O Estudo 1 foi pivotal e conduzido predominantemente nos Estados Unidos em um grupo de pacientes selecionados entre os eletivos para cirurgia ginecológica ou laparoscopia abdominal e a randomização foi estratificada para os seguintes fatores de risco: gênero, não fumante, histórico de náuseas e vômitos no pós-operatório e/ou por movimento.

No Estudo 1, os pacientes foram randomizados para receber palonosetrona 0,025 mg, 0,050 mg ou 0,075 mg ou placebo, administrado por via intravenosa imediatamente antes da indução da anestesia. A atividade antiemética da palonosetrona foi avaliada pelo período de 0 a 72 horas após a cirurgia.

Dos 138 pacientes tratados com 0,075 mg de palonosetrona no Estudo 1 e avaliados para eficácia, 96% eram mulheres, 66% tinham histórico de náuseas e vômitos no pós-operatório e/ou por movimento, 85% eram não-fumantes. Na avaliação por etnia, 63% eram brancos, 20% eram negros, 15% eram hispânicos e 1% era asiático. A idade dos pacientes variou de 21 a 74 anos, com uma idade média de 37,9 anos. Três pacientes tinham mais de 65 anos de idade.

A medida da co-eficácia primária foi a Resposta Completa (RC) definida como nenhum episódio emético e não utilização de medicamentos de resgate em 0 a 24 horas e 24 a 72 horas após a cirurgia.

O desfecho da eficácia secundária inclui:

- Resposta Completa (RC) 0 a 48 e 0 a 72 horas;
- Controle Completo (CC) definido como RC e não mais que uma náusea leve;
- Gravidade das náuseas (nenhuma, leve, moderada e grave).

A hipótese primária no Estudo 1 foi que pelo menos uma de três doses de palonosetrona fosse superior ao placebo.

Os resultados para Resposta Completa no Estudo 1 para 0,075 mg de palonosetrona versus placebo foram descritos na tabela seguinte:

Tabela 4: Prevenção das Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório; Resposta Completa (RC), Estudo 1, 0,075 mg de Palonosetrona versus Placebo

Tratamento		n/N (%)		Palonosetrona vs Placebo	
				variação	Valor de p*
Co-desfecho primário					
RC 0 a 24 horas					
palonosetrona		59/138 (42,8%)		16,8%	0,004
Placebo		35/135 (25,9%)			
RC 0 a 24 horas					
palonosetrona		87/138 (48,6%)		7,8%	0,188
Placebo		55/135 (40,7%)			
* Para alcançar significância estatística para cada co-desfecho primário, o limite de significância requerido para o menor valor de p foi $p < 0,017$. Variação da diferença (%): 0,075 mg de palonosetrona menos placebo.					

A dose de 0,075 mg de palonosetrona reduziu a gravidade das náuseas comparada com o placebo. A análise de outro desfecho secundário indicou que 0,075 mg de palonosetrona foi numericamente melhor que o placebo, entretanto, a significância estatística não foi formalmente demonstrada.

Um estudo randomizado de fase 2, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo de variação de dose foi realizado para avaliar a palonosetrona intravenosa na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório em cirurgia abdominal ou histerectomia vaginal. Cinco doses de palonosetrona IV (0,1 mcg/kg, 0,3 mcg/kg, 1,0 mcg/kg, 3,0 mcg/kg e 30 mcg/kg) foram avaliadas em um total de 381 pacientes com intenção de tratar. A medida da eficácia primária é a proporção de pacientes com resposta completa nas primeiras 24 horas após a recuperação da cirurgia. A menor dose efetiva foi de 1 mcg/kg de palonosetrona (aproximadamente 0,075 mg) que teve uma taxa de resposta completa de 44% versus 19% para o placebo, $p = 0,004$. A dose de 1 mcg/kg de palonosetrona também reduziu significativamente a gravidade das náuseas versus placebo, $p = 0,009$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

AÇÕES: O cloridrato de palonosetrona é um agente antiemético e antinauseante. É um antagonista seletivo do receptor subtipo 3 da serotonina (5-HT₃) com uma alta afinidade de ligação por esse receptor.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Propriedades Físicas e Químicas

O cloridrato de palonosetrona é um pó cristalino de branco a esbranquiçado. É facilmente solúvel em água, solúvel em propilenoglicol e ligeiramente solúvel em etanol e 2-propanol.

Quimicamente, o cloridrato de palonosetrona é: cloridrato de (3aS)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexaidro-1-oxo-1Hbenz[de] isoquinolina. A fórmula empírica é $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$, com um peso molecular de 332,87. O cloridrato de palonosetrona existe como um isômero único.

Farmacodinâmica

A palonosetrona é um antagonista seletivo do receptor 5-HT₃ (serotonina subtipo 3) com uma alta afinidade de ligação por esse receptor e pouca ou nenhuma afinidade por outros receptores. A palonosetrona difere dos outros setrons de primeira geração existentes no mercado por apresentar uma alta afinidade de ligação ao receptor e prolongamento importante da meia-vida plasmática.

A quimioterapia para tratamento do câncer está associada a uma elevada incidência de náuseas e vômitos, particularmente quando são utilizados determinados agentes, como a cisplatina. Os receptores 5-HT₃ estão localizados nos terminais nervosos do vago na periferia e centralmente na zona do gatilho de quimiorreceptor da área postrema. Acredita-se que os agentes quimioterápicos produzam náuseas e vômitos por meio da liberação de serotonina das células enterocromafins do intestino delgado, e que a serotonina liberada então ativaria os receptores 5-HT₃ localizados nos aferentes vagais para iniciar o reflexo de vômito.

As náuseas e vômitos no pós-operatório são influenciados por múltiplos fatores relacionados ao paciente, a cirurgia e a anestesia. São desencadeados pela liberação de 5-HT₃ em uma cascata de eventos neuronais envolvendo o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. O receptor 5-HT₃ demonstrou participar seletivamente na resposta emética.

Os efeitos da palonosetrona sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca e os parâmetros eletrocardiográficos, inclusive QTc, foram comparáveis aos da ondansetrona e da dolasetrona em estudos clínicos para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ). Nos estudos clínicos para náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) os efeitos da palonosetrona sobre o intervalo QTc não foram diferentes do placebo. Em estudos não-clínicos, a palonosetrona possui a habilidade de bloquear canais de íons envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e de prolongar a duração do potencial de ação.

O efeito da palonosetrona no intervalo QTc foi avaliado em um estudo clínico duplo cego, randomizado, paralelo, controlado por placebo e positivo (moxifloxacino) em homens e mulheres adultos. O objetivo foi avaliar os efeitos no eletrocardiograma (ECG) da administração IV de palonosetrona em doses únicas de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg em 221 indivíduos saudáveis. O estudo demonstrou que não há efeito em qualquer intervalo do ECG incluindo a duração do intervalo QTc (repolarização cardíaca) em doses de até 2,25 mg.

Farmacocinética

Após administração intravenosa de palonosetrona em indivíduos saudáveis e pacientes com câncer, um declínio inicial nas concentrações plasmáticas é seguido por uma lenta eliminação do corpo. A concentração plasmática máxima ($C_{\max}$) média e a área da curva de concentração-tempo (AUC) são geralmente proporcionais à dose na faixa de doses de 0,3 a 90 mcg/kg em indivíduos saudáveis e em pacientes com câncer. Após dose intravenosa (IV) única de palonosetrona de 3 mcg/kg (ou 0,21 mg/70 kg) em seis pacientes com câncer, estimou-se que a concentração plasmática máxima média ($\pm DP$) era de $5,6 \pm 5,5$ ng/mL e a AUC média era de $35,8 \pm 20,9$ ng·h/mL.

Após dose intravenosa de palonosetrona em pacientes que passaram por cirurgia (abdominal ou histerectomia vaginal), as características farmacocinéticas da palonosetrona foram similares a aquelas observadas em pacientes com câncer.

Distribuição: a palonosetrona tem um volume de distribuição de aproximadamente $8,3 \pm 2,5$ L/kg. Aproximadamente 62% da palonosetrona estão ligados a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: a palonosetrona é eliminada por várias vias com aproximadamente 50% metabolizados para formar dois metabólitos principais: N-óxido-palonosetrona e 6-S-hidroxi-palonosetrona. Cada um desses metabólitos tem menos de 1% da atividade de antagonista do receptor 5-HT₃ da palonosetrona. Estudos de metabolismo in vitro sugeriram que a CYP2D6 e, em menor grau, a CYP3A e a CYP1A2 estão envolvidas no metabolismo da palonosetrona. Entretanto, os parâmetros farmacocinéticos clínicos

não são significativamente diferentes entre os metabolizadores fracos e intensos de substratos da CYP2D6.

Eliminação: depois de uma dose intravenosa única de 10 mcg/kg [C^{14}]-palonosetrona, aproximadamente 80% da dose foram recuperados nas primeiras 144 horas na urina, com palonosetrona representando aproximadamente 40% da dose administrada. Em indivíduos saudáveis, a depuração corpórea total de palonosetrona foi de 160 ± 35 mL/h/kg, e a depuração renal foi de $66,5 \pm 18,2$ mL/h/kg. A meia-vida de eliminação terminal média é de aproximadamente 40 horas.

TOXICOLOGIA PRÉ-CLÍNICA:

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em camundongos CD-1, os animais foram tratados com doses orais de palonosetrona de 10, 30 e 60 mg/kg/dia. O tratamento com palonosetrona não foi tumorigênico. A maior dose testada produziu uma exposição sistêmica à palonosetrona (AUC plasmática) de cerca de 150 a 289 vezes a exposição humana ($AUC = 29,8$ ng·h/mL) na dose intravenosa recomendada de 0,25 mg. Em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos Sprague-Dawley, ratos machos e fêmeas foram tratados com doses orais de 15, 30 e 60 mg/kg/dia e de 15, 45 e 90 mg/kg/dia, respectivamente. As maiores doses produziram uma exposição sistêmica à palonosetrona (AUC plasmática) de 137 e 308 vezes a exposição humana na dose recomendada. O tratamento com palonosetrona produziu incidências aumentadas de feocromocitoma benigna adrenal e feocromocitoma benigna e maligna associadas, incidências aumentadas de adenoma e de combinação de adenoma e carcinoma de células de ilhota pancreática e adenoma hipofisário em ratos machos. Nas ratas, produziu adenoma e carcinoma hepatocelular e incidências aumentadas de adenoma e de combinação de adenoma e carcinoma de células C de tireoide.

A palonosetrona não foi genotóxica no teste de Ames, no teste de mutação anterógrada com células de ovário de hamster chinês (CHO/HGPRT), no teste de síntese não-programada de DNA (UDS) em hepatócito ex vivo ou no teste de micronúcleo de camundongo. Foi, contudo, positivo para efeitos clastogênicos no teste de aberração cromossômica em célula de ovário de hamster chinês (CHO).

Foi constatado que a palonosetrona em doses orais de até 60 mg/kg/dia (aproximadamente 1.894 vezes a dose intravenosa humana recomendada com base em área de superfície corporal) não apresenta nenhum efeito sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em pacientes que apresentaram hipersensibilidade a outros antagonistas seletivos do receptor 5-HT₃.

Efeitos sobre a habilidade de conduzir veículos e usar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de conduzir veículos e usar máquinas.

Idosos e grupos de risco

Ver “POSOLOGIA”.

Uso durante a gravidez e a lactação

Gravidez, Efeitos Teratogênicos

Categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Foram realizados estudos teratogênicos em ratos com doses orais de até 60 mg/kg/dia (1.894 vezes a dose intravenosa humana recomendada baseada em área de superfície corporal) e em coelhos com doses orais de até 60 mg/kg/dia (3.789 vezes a dose intravenosa humana

recomendada baseada em área de superfície corporal); esses estudos não revelaram evidências de fertilidade comprometida nem de dano ao feto por causa da palonosetrona. Entretanto, não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres gestantes.

Uma vez que os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos de resposta humana, a palonosetrona só deverá ser usada durante a gravidez se evidentemente necessário.

Lactação

Não se sabe se a palonosetrona é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do potencial de reações adversas sérias nos bebês lactentes e do potencial de tumorigenicidade demonstrado para a palonosetrona no estudo de carcinogenicidade em ratos, deve-se decidir quanto à suspensão da amamentação ou da medicação, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A palonosetrona é eliminada do corpo através da excreção renal e das vias metabólicas, com as últimas mediadas por várias enzimas CYP. Estudos in vitro adicionais indicaram que a palonosetrona não é uma inibidora da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5 (CYP2C19 não foi investigada), e não induz a atividade da CYP1A2, CYP2D6 ou CYP3A4/5. Portanto, o potencial para interações medicamentosas clinicamente significativas com a palonosetrona parece ser baixo.

A administração concomitante de 0,25 mg de palonosetrona IV e 20 mg de dexametasona IV em indivíduos sadios foi segura e bem tolerada. Nesse estudo não houve interação farmacocinética entre a palonosetrona e a dexametasona.

Em um estudo de interação em indivíduos sadios onde 0,25 mg de palonosetrona (bolus IV) foi administrada no dia 1 e aprepitante foi administrado por via oral por 3 dias (125 mg/80 mg/80 mg), a farmacocinética da palonosetrona não foi significativamente alterada (não houve alteração na AUC e 15% de aumento na $C_{\text{máx}}$).

Um estudo em voluntários saudáveis envolvendo dose única IV de palonosetrona (0,75 mg) e metoclopramida oral em equilíbrio dinâmico (10 mg quatro vezes ao dia) não demonstrou interação farmacocinética significativa.

Em estudos clínicos controlados, ONICIT injetável foi administrado com segurança com corticosteroides, analgésicos, antieméticos/antinauseantes, antiespasmódicos e agentes anticolinérgicos.

A palonosetrona não inibiu a atividade antitumoral de cinco agentes quimioterápicos testados (cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina e mitomicina C) em modelos tumorais murinos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não congelar. Proteger da luz.
O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ONICIT injetável é uma solução estéril, transparente, incolor, apirrogênica, isotônica e tamponada para administração intravenosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia

ONICIT deve ser infundido por via intravenosa ao longo de 30 segundos.

Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório

ONICIT deve ser infundido por via intravenosa ao longo de 10 segundos.

Instruções para uso/manuseio: Lave o acesso de infusão com solução salina normal antes e depois da administração de ONICIT.

POSOLOGIA

Uso em adultos

Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia: A dose recomendada de ONICIT é de 0,25 mg administrados como dose única aproximadamente 30 minutos antes do início da quimioterapia.

Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório

A dose recomendada de ONICIT é de 0,075 mg administrados como dose única imediatamente antes da indução da anestesia.

Uso em Pacientes Pediátricos

Não foi estabelecida uma dose intravenosa recomendada para pacientes pediátricos.

Populações especiais:

Geriátrica: a análise farmacocinética populacional e os dados de segurança e eficácia clínica não revelaram nenhuma diferença entre pacientes com câncer ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens (18 a 64 anos). Não é necessário ajuste de dose para esses pacientes.

Raça: a farmacocinética intravenosa da palonosetrona foi caracterizada em 24 indivíduos japoneses saudáveis na faixa de dose de 3 a 90 mcg/kg. A depuração corpórea total foi 25% maior em indivíduos japoneses em comparação com brancos; entretanto, não há necessidade de ajuste de dose. A farmacocinética da palonosetrona em negros não foi adequadamente caracterizada.

Comprometimento Renal: comprometimento renal leve a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos da palonosetrona. A exposição sistêmica total aumentou em aproximadamente 28% o comprometimento renal grave em relação a indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de comprometimento renal.

Comprometimento Hepático: comprometimento hepático não afeta significativamente a depuração corpórea total da palonosetrona em comparação com indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de comprometimento hepático.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia

Em estudos clínicos para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia moderada ou altamente emetogênica, 1.374 pacientes adultos receberam a palonosetrona. As reações adversas foram semelhantes em frequência e gravidade com o ONICIT e a ondansetrona ou dolasetrona. A tabela a seguir traz uma lista de todas as reações adversas relatadas por $\geq 2\%$ dos pacientes nesses estudos clínicos (Tabela 5).

Tabela 5: Estudos de Reações Adversas de Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia, $\geq 2\%$ em qualquer Grupo de Tratamento

Evento	ONICIT 0,25 mg (N=633)	ondansetrona 32 mg IV (N=410)	dolasetrona 100 mg IV (N=194)
Cefaleia	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Constipação	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarreia	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Tonturas	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fadiga	3 (<1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dor Abdominal	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (2%)
Insônia	1 (<1%)	3 (1%)	3 (2%)

Em outros estudos, 2 indivíduos apresentaram constipação grave após uma dose única de palonosetrona de aproximadamente 0,75 mg, três vezes a dose recomendada. Um paciente recebeu uma dose oral de 10 mcg/kg em um estudo de náuseas e vômitos no pós-operatório, e um indivíduo saudável recebeu uma dose IV de 0,75 mg em um estudo farmacocinético.

Em estudos clínicos, as seguintes reações adversas infrequentemente relatadas, avaliadas por investigadores como relacionadas ao tratamento ou de causalidade desconhecida, ocorreram após a administração de ONICIT em pacientes adultos recebendo quimioterapia contra o câncer concomitante:

Cardiovasculares: 1%: taquicardia não-sustentada, bradicardia, hipotensão; < 1%: hipertensão, isquemia miocárdica, extra-sístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extra-sístoles supraventriculares e prolongamento de QT. Em muitos casos, a relação com o ONICIT foi incerta.

Dermatológicas: < 1%: dermatite alérgica, erupções cutâneas.

Audição e Visão: < 1%: cinetose, tinido, irritação ocular e ambliopia.

Sistema Gastrointestinal: 1%: diarreia; < 1%: dispepsia, dor abdominal, boca seca, soluços e flatulência.

Gerais: 1%: fraqueza; < 1%: fadiga, febre, calorões, síndrome do tipo gripal.

Fígado: < 1%: aumentos transitórios assintomáticos em AST e/ou ALT e bilirrubina. Essas alterações ocorreram predominantemente em pacientes recebendo quimioterapia altamente emetogênica.

Metabólicas: 1%: hipercalemia; < 1%: flutuações eletrolíticas, hiperglicemia, acidose metabólica, glicosúria, diminuição do apetite, anorexia.

Musculoesqueléticas: < 1%: artralgia.

Sistema Nervoso: 1%: tonturas; < 1%: sonolência, insônia, hipersonia, parestesia.

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

Sistema Urinário: < 1%: retenção urinária.

Vasculares: < 1%: descoloração venosa, distensão venosa.

Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório

As reações adversas descritas na Tabela 6 foram reportadas por $\geq 2\%$ dos adultos que receberam 0,075 mg de ONICIT por via IV imediatamente antes da indução da anestesia em estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, sendo um de fase 2 e dois de fase 3. As taxas dos eventos entre o grupo da palonosetrona e do placebo foram imperceptíveis. Alguns dos eventos são conhecidos por serem associados com, ou podem ser exacerbados por medicamentos peri-operatórios ou intra-operatórios administrados concomitantemente nos pacientes submetidos a cirurgias de abdômen ou ginecológicas. Veja na seção "FARMACOLOGIA CLÍNICA", que os resultados dos estudos possuem dados definitivos demonstrando que a palonosetrona não afeta o intervalo QT/QTc.

Tabela 6: Reações Adversas dos Estudos de Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório $\geq 2\%$ em Qualquer Grupo de Tratamento

Evento	ONICIT 0,075 mg (N=336)	Placebo (N=369)
Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	16 (5%)	11 (3%)
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Dor de cabeça	11 (3%)	14 (4%)
Constipação	8 (2%)	11 (3%)

Nesses estudos clínicos, as seguintes reações adversas, avaliadas pelos investigadores como relacionadas ao tratamento ou de causa desconhecida, ocorreram após a administração de ONICIT a pacientes adultos recebendo medicamentos peri-operatórios e intra-operatórios concomitantemente, incluindo os associados com a anestesia.

Cardiovasculares: 1%: prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma; < 1%: diminuição da pressão sanguínea, hipotensão, hipertensão, arritmia, extra-sístole ventricular, edema generalizado, diminuição da amplitude da onda T no eletrocardiograma, diminuição da contagem de plaquetas. A frequência desses efeitos adversos não foi diferente do placebo.

Dermatológicas: 1%: prurido.

Sistema Gastrointestinal: 1%: flatulência; < 1%: boca seca, dor abdominal superior, hipersecreção salivar, dispepsia, diarreia, hipomotilidade intestinal, anorexia.

Gerais: < 1%: calafrios.

Fígado: 1%: aumento na AST e/ou ALT; < 1%: aumento nas enzimas hepáticas.

Metabólicas: < 1%: hipocalcemia, anorexia.

Sistema Nervoso: < 1%: tonturas.

Respiratório: < 1%: hipoventilação, laringospasmo.

Sistema Urinário: < 1%: retenção urinária.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas após o lançamento de ONICIT no mercado. Essas reações foram reportadas voluntariamente a partir de uma população de tipos diferentes, dessa forma nem sempre é possível estabelecer de maneira confiável uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Casos muito raros (< 1/10.000) de reações de hipersensibilidade e reações no local de aplicação (ardência, induração, desconforto e dor) foram relatados na pós-comercialização de ONICIT 0,25 mg na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe nenhum antídoto conhecido ao ONICIT. A superdose deve ser tratada com tratamento de suporte. A palonosetrona foi administrada em 50 pacientes adultos com câncer em uma dose de 90 mcg/kg (equivalente a 6 mg de dose fixa) como parte de um estudo de variação de dose. Essa dose é aproximadamente 25 vezes a dose recomendada de 0,25 mg para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Esse grupo de dose teve uma incidência semelhante de eventos adversos em comparação com os outros grupos de dose, não tendo sido observados efeitos de dose-resposta. Entretanto, não foram realizados estudos de diálise, uma vez que, devido ao grande volume de distribuição, é improvável que a diálise constitua um tratamento eficaz para superdose com palonosetrona. Uma dose intravenosa única de palonosetrona de 30 mg/kg (947 e 474 vezes a dose humana para ratos e camundongos, respectivamente, com base na área de superfície corporal) foi letal para ratos e camundongos. Os principais sinais de toxicidade foram convulsões, engasgamento, palidez, cianose e colapso.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0171.0181

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

LRN # 734291-PAL-SOi-PIPB.1 (PI/PB 31/Jul/2008)
onicit35/jul/11

Fabricado por: Pierre Fabre Medicament Production, Idron, França

Embalado por: Schering-Plough S.A. de C.V., Xochimilco, México

Importado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento

0800-0122232

® = Marca registrada.

Licenciado sob autorização de Helsinn Healthcare S.A., Suíça, proprietária da marca.



Logo Material Reciclável

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
863280/09-4	Medicamento Novo – Ampliação de Uso	09/11/2009	22/02/2011	Ampliação de Uso do produto para prevenção de náusea e vômito pós-operatório (PONV) por até 24 horas após a cirurgia.