Akynzeo®

Netupitant/ Palonosetrón 300mg / 0,5mg
Cápsula dura
Vía oral

Venta bajo receta

- **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.**
- **Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.**
- **Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Si tiene más preguntas, consulte a su médico.**
- **Este medicamento le fue recetado solo a usted. No se lo dé a otros. Puede hacerles daño, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.**
- **Si tiene algún efecto secundario, converse con su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no esté listado en este prospecto.**

Contenido del prospecto

1. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR AKYNZEO® (NETUPITANT/ PALONOSETRÓN)?
2. COMPOSICIÓN DE AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)
3. ¿QUÉ ES AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
4. ¿CÓMO TOMAR AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)?
5. CONSERVACIÓN DE AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)
6. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
7. RECORDATORIO
8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
9. ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE
10. LEYENDAS FINALES

1. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR AKYNZEO® (NETUPITANT/ PALONOSETRÓN)?

No tome Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón):
- si es alérgico a Netupitant o a Palonosetrón o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento
- si está embarazada

2. COMPOSICIÓN DE AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)

Ingredientes farmacéuticos activos: Netupitant 300 mg - Clorhidrato de Palonosetrón equivalente a 0,5 mg de Palonosetrón.

Excipientes:
Celulosa microcristalina (PH 101) 61,5 mg (núcleo de microtableta); Ésteres de ácido láurico y sacarosa 30 mg (núcleo de microtableta); Povidona K 30 21 mg (núcleo de microtableta); Croscarmelosa sódica 9 mg (núcleo de microtableta); Dióxido de silicio / sílice coloidal hidratada 9 mg (núcleo de microtableta); Estearil fumarato de sodio 3 mg (núcleo de microtableta); Estearato de magnesio (grado vegetal) 1,5 mg (núcleo de microtableta); Agua purificada cs (núcleo de microtableta); Gelatina (Tipo 195) 34,1 mg (cubierta cápsula blanda); Sorbitol, Mezcla Especial (A810, 50/50 c/Glicerina) 23,6 mg (cubierta cápsula blanda); Dióxido de titanio 0,18 mg (cubierta cápsula blanda); Agua purificada cs (cubierta cápsula blanda), Gelatina csp 93,4144 mg (cubierta cápsula dura); Dióxido de titanio (E 171) 1,2800 mg (cubierta cápsula dura); Óxido de hierro amarillo (E172) 0,7826 mg (cubierta cápsula dura); Óxido de hierro rojo (E172) 0,5230 mg (cubierta cápsula dura); Monocaprilocaprato de glicerol (tipo I) 62,20 mg (cápsula blanda); Glicerina anhidra 3,37 mg (cápsula blanda); Oleato de poliglicerilo 0,87 mg (cápsula blanda); Agua purificada 2,93 mg (cubierta cápsula blanda); Butilhidroxianisol (BHA) 0,07 mg (cápsula blanda).
Excipientes de la Tinta de impresión: Goma laca 45 % (20 % esterificada) en etanol 59,420 % (tinta de impresión); Óxido de hierro negro (E172) 24,650 % (tinta de impresión); Propilenglicol (E1520) 1,300 % (tinta de impresión); Hidróxido de amonio 28% (E527) 0,001%.

3. ¿QUÉ ES AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

¿Qué es Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)?
Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) contiene dos medicamentos (“principios activos”) llamados:
- **Netupitant**
- **Palonosetrón**

¿Para qué se utiliza Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)?
Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se utiliza para ayudar a prevenir las ganas de vomitar (náuseas) o los vómitos en adultos con cáncer mientras reciben un tratamiento para el cáncer llamado “quimioterapia”.
¿Cómo funciona Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)?
Los medicamentos de quimioterapia pueden hacer que el organismo libere sustancias llamadas serotonina y sustancia P. Estas sustancias estimulan el centro del vómito del cerebro, lo que hace que tenga náuseas o vómitos. Los medicamentos que contiene Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se unen a los receptores del sistema nervioso a través de los cuales funcionan la serotonina y la sustancia P: Netupitant (un antagonista de los receptores NK1) bloquea los receptores de la sustancia P y Palonosetrón (un antagonista de los receptores 5-HT3) bloquea ciertos receptores de la serotonina. Al bloquear de esta forma las acciones de la sustancia P y la serotonina, los medicamentos ayudan a prevenir la estimulación del centro del vómito y las consecuentes náuseas.

4. ¿CÓMO TOMAR AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.
¿Cuánto tomar?
- La dosis recomendada es una cápsula (cada cápsula contiene 300 mg de Netupitant y 0,5 mg de Palonosetrón).
- Tome la cápsula aproximadamente 1 hora antes de comenzar el ciclo de quimioterapia.
- La vía de administración de este medicamento es oral.
- Se puede tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) con o sin alimentos.
- Las cápsulas deben tragarse enteras. No deben abrirse ni triturarse.

Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se toma antes de la quimioterapia para prevenir las náuseas y los vómitos. No tome Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) en los días posteriores a la quimioterapia, a menos que esté a punto de recibir otro ciclo de quimioterapia.
Si toma más Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) del que debe
La dosis habitual es 1 cápsula. Si cree que puede haber tomado más de lo debido, informe a su médico inmediatamente o consulte al centro de intoxicaciones:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)
Si cree que ha olvidado tomar la dosis, informe a su médico inmediatamente.
Si interrumpe el tratamiento con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)
Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se toma para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos cuando se recibe quimioterapia. Si no quiere tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón), consúltelo con su médico. Si decide no tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) (u otro medicamento similar), es probable que la quimioterapia le produzca náuseas y vómitos.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.
No cambie su dosis como así tampoco suspenda la administración de Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetrón) sin consultar a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior de 30°C.
No requiere condiciones especiales de conservación.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Deje de tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) inmediatamente e informe a su médico de inmediato si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios - puede necesitar atención médica urgente: urticaria, erupción cutánea, picor, dificultad para respirar o tragar: son signos de una reacción alérgica.

Frecuentes: pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 pacientes
- dolor de cabeza
- estreñimiento
- cansancio

Poco frecuentes: pueden afectar de 1 a 10 cada 1000 pacientes
- pérdida del pelo
- debilidad
- disminución del apetito
- tensión arterial alta
- erupción cutánea con picor y ronchas elevadas (habones)
- problemas con los músculos del corazón (miocardiopatía)
- sensación de movimiento rotatorio (vértigo), mareo o problemas para dormir (insomnio)
- problemas estomacales que incluyen molestias estomacales, náuseas, dolor, indigestión, hipo, gases o diarrea
- niveles altos de ciertas enzimas, incluidas las enzimas sanguíneas y hepáticas (se detecta en los análisis de sangre)
- niveles altos de creatinina, que mide la función renal (se detecta en los análisis de sangre)
- anomalías en el ECG (electrocardiograma) (“prolongación de los intervalos QT y PR” y “trastorno de conducción”)
- niveles bajos de “neutrófilos”, un tipo de glóbulo blanco que lucha contra las infecciones (se detecta en los análisis de sangre)
- niveles altos de glóbulos blancos (se detecta en los análisis de sangre)

Raros: pueden afectar de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes
- dolor de espalda, dolor articular
- sensación de calor, enrojecimiento de la cara u otras zonas de la piel (sensación de calor), picor o erupción cutánea
- problemas para dormir
- tensión arterial baja
- zumbido en los oídos (tinnitus)
- vómitos
- dolor en el pecho (no relacionado con el corazón)
- entumecimiento, visión borrosa
- crisis nerviosa repentina, cambio en el estado de ánimo
- infección e inflamación de la vejiga (cistitis)
- conjuntivitis (un tipo de inflamación en los ojos)
- niveles bajos de potasio (se detecta en los análisis de sangre)
- hemorroides
- alteraciones (o trastornos) del ritmo cardíaco
- trastorno de las válvulas cardíacas (insuficiencia mitral)
- lengua pastosa, dificultad para tragar, boca seca, eructos o sabor anómalo después de tomar el medicamento
- disminución del riego sanguíneo al músculo del corazón (isquemia miocárdica)
- anomalía en los niveles de mioglobina o urea en los análisis de laboratorio
- niveles altos de creatina fosfocinasa MB, lo que indica una disminución repentina del riego sanguíneo al músculo del corazón (se detecta en los análisis de sangre)
- niveles altos de troponina, lo que indica una insuficiencia del músculo del corazón (se detecta en los análisis de sangre)
- niveles altos del pigmento bilirrubina, lo que indica insuficiencia hepática (se detecta en los análisis de sangre)
- niveles altos de “linfocitos”, un tipo de glóbulo blanco que ayuda al organismo a luchar contra las enfermedades (se detecta en los análisis de sangre)
- niveles bajos de glóbulos blancos (se detecta en los análisis de sangre)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo 7. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

7. RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas”.
Este medicamento contiene sacarosa y sorbitol y puede contener soja; consultar la sección 2 para más información.
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
Comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 - Opción 2.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la Página Web de la ANMAT: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes o llamar a ANMAT (011) 4340-0800 interno 5166.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetrón):
- si tiene problemas hepáticos o renales
- si ha sufrido alguna vez una obstrucción intestinal aguda, si está estreñido o ha padecido estreñimiento frecuente en el pasado
- si usted o uno de sus familiares directos ha tenido alguna vez un problema cardíaco llamado “prolongación del intervalo QT”
- si tiene otros problemas de corazón
- si le han dicho que tiene un desequilibrio de ciertos minerales en la sangre, tales como el potasio y el magnesio, que no se ha corregido
- si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez
- si usted tiene otro problema de salud

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico antes de tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón).

Niños y adolescentes
Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón).

Toma de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.
En concreto, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
- medicamentos para tratar la depresión o la ansiedad llamados ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram
- medicamentos para tratar la depresión o la ansiedad llamados IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), como venlafaxina y duloxetina

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico antes de tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón).

Consulte asimismo a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, porque puede que su médico tenga que cambiarle la dosis de estos medicamentos:
- medicamentos que pueden producir un latido cardíaco anormal, tales como amiodarona, nicardipino, quinidina, moxifloxacino, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina o domperidona
- algunos medicamentos de quimioterapia, tales como docetaxel o etopósido
- algunos antibióticos (medicamentos para tratar las infecciones bacterianas) o medicamentos antifúngicos, tales como eritromicina
- midazolam, un sedante utilizado para tratar la ansiedad
- dexametasona, se puede utilizar para tratar las náuseas y los vómitos
- ketoconazol, para tratar el síndrome de Cushing
- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones
- medicamentos bajo receta
- medicamentos de venta libre
- suplementos a base de hierbas

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico antes de tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón).
Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
No tome Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) si está embarazada o si es mujer en edad fértil y no está utilizando métodos anticonceptivos o no está utilizando métodos anticonceptivos fiables.
No dé el pecho si está tomando Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón). Esto se debe a que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.
¿Quiénes no deben tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)?
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes incluidos en la sección: 2. COMPOSICIÓN DE AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRÓN)
- embarazo

Conducción y uso de máquinas
Puede sentirse mareado o cansado después de tomar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón). Si le ocurre esto, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) contiene sacarosa y sorbitol y puede contener restos de soja.
Este medicamento contiene sacarosa y sorbitol (tipos de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
Puede contener restos de lecitina procedente de la soja. Si es alérgico al maní o a la soja, acuda inmediatamente al médico si observa signos de una reacción alérgica. Los signos pueden incluir urticaria, erupción cutánea, picor, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la boca, cara, labios, lengua o garganta y, a veces, una bajada de la tensión arterial

9. ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE

Las cápsulas duras son opacas con un cuerpo de color blanco y una tapa de color caramelo con “HE1” impreso en el cuerpo. Tamaño de envase que contiene: Una caja conteniendo un blíster con una cápsula.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:58.956

Elaborado y Acondicionado por: **Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.**, Damastown, Mulhuddart, Dublín 15, Irlanda.

Importado y Comercializado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

®: Akynzeo es una Marca Registrada

10. LEYENDAS FINALES

Fecha de última revisión del texto: Mayo 2024
Prospecto versión: V02
Basado en el SmPC de Suiza (v.02/22)

Pharmacode
Pharmacode
Akynzeo®
Netupitant/ Palonosetron
300mg / 0,5mg
Cápsula dura
CMO#
410 mm
775 mm

Akynzeo®

Netupitant/ Palonosetrón 300mg / 0,5mg

Cápsula dura

Vía Oral

Venta bajo receta

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) cápsulas duras de 300mg/0,5mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Ingredientes farmacéuticos activos:

Netupitant 300 mg - Clorhidrato de Palonosetrón equivalente a 0,5 mg de Palonosetrón

2.2.1 Excipientes:

Celulosa microcristalina (PH 101) 61,5 mg (núcleo de microtableta); Ésteres de ácido láurico y sacarosa 30 mg (núcleo de microtableta); Povidona K 30 21 mg (núcleo de microtableta); Croscarmelosa sódica 9 mg (núcleo de microtableta); Dióxido de silicio / sílice coloidal hidratada 9 mg (núcleo de microtableta); Estearil fumarato de sodio 3 mg (núcleo de microtableta); Estearato de magnesio (grado vegetal) 1,5 mg (núcleo de microtableta); Agua purificada cs (núcleo de microtableta); Gelatina (Tipo 195) 34,1 mg (cubierta cápsula blanda); Sorbitol, Mezcla Especial (A810, 50/50 c/Glicerina) 23,6 mg (cubierta cápsula blanda); Dióxido de titanio 0,18 mg (cubierta cápsula blanda); Agua purificada cs (cubierta cápsula blanda), Gelatina csp 93,4144 mg (cubierta cápsula dura); Dióxido de titanio (E 171) 1,2800 mg (cubierta cápsula dura); Óxido de hierro amarillo (E172) 0,7826 mg (cubierta cápsula dura); Óxido de hierro rojo (E172) 0,5230 mg (cubierta cápsula dura); Monocaprilocaprato de glicerol (tipo I) 62,20 mg (cápsula blanda); Glicerina anhidra 3,37 mg (cápsula blanda); Oleato de poliglicerilo 0,87 mg (cápsula blanda); Agua purificada 2,93 mg (cubierta cápsula blanda); Butilhidroxianisol (BHA) 0,07 mg (cápsula blanda).

2.2.2 Excipientes de la Tinta de impresión: Goma laca 45 % (20 % esterificada) en etanol 59,420 % (tinta de impresión); Óxido de hierro negro (E172) 24,650 % (tinta de impresión); Propilenglicol (E1520) 1,300 % (tinta de impresión); Hidróxido de amonio 28% (E527) 0,001%.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

4. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antieméticos, antinauseoso, antagonistas de receptores de la serotonina (5-HT_3).Código ATC: A04AA55.

5. INDICACIONES

Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón), en combinación con dexametasona, está indicado en adultos para la:

- prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados con una quimioterapia altamente emetógena en tratamientos contra el cáncer.
- prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados con una quimioterapia moderadamente emetógena en tratamientos contra el cáncer.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Netupitant es un antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P/ neuroquinina 1 (NK_1) humana y afinidad baja o nula a los receptores de serotonina (5-HT_3), dopamina y corticosteroides.

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT_3 con una fuerte afinidad de unión a este receptor y una afinidad escasa o nula a otros receptores. Las sustancias quimioterapéuticas producen náuseas y vómitos al estimular la liberación de serotonina en las células enterocromafines del intestino delgado. A continuación, la serotonina activa los receptores 5-HT_3 que se encuentran en las fibras aferentes vagales para iniciar el reflejo del vómito.

Se sabe que los vómitos agudos son inducidos por la 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT_3), y se ha demostrado que el receptor 5-HT_3 participa selectivamente en la respuesta emética.

La emesis tardía se ha asociado a la activación de los receptores de neuroquinina 1 (NK_1) de la familia de las taquiquininas (ampliamente distribuidos en los sistemas nerviosos central y periférico) por la sustancia P. Como se ha demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*, Netupitant inhibe las respuestas mediadas por la sustancia P.

Se demostró que Netupitant atraviesa la barrera hematoencefálica con una ocupación de los receptores NK_1 del 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % y 76,0 % en el cuerpo estriado a las 6, 24, 48, 72 y 96 horas, respectivamente, tras la administración de 300 mg de Netupitant.

En estudios *in vitro* realizados con cisplatino, se demostró que, aunque el Palonosetrón no se une a los receptores NK_1, inhibe de forma dependiente de la dosis la transmisión NK_1/sustancia P, probablemente al interferir con la serotonina. Por consiguiente, el Palonosetrón puede mejorar la prevención de los vómitos tardíos conseguida con el Netupitant.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado que la administración oral de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) en combinación con dexametasona previene náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados con la quimioterapia alta y moderadamente emetógena contra el cáncer en dos estudios esenciales separados.

Estudio sobre la quimioterapia altamente emetogénica (HEC)

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, con enmascaramiento doble y comparativo llevado a cabo en 694 pacientes, se comparó la eficacia y seguridad de dosis únicas de una combinación de Netupitant y Palonosetrón orales con dosis orales únicas de Palonosetrón en pacientes con cáncer que recibían un régimen de quimioterapia con cisplatino (mediana de dosis = 75 mg/m2). Se evaluó la eficacia de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) en 135 pacientes que recibieron una dosis oral única (300 mg de Netupitant y 0,5 mg de Palonosetrón) y en 136 pacientes que recibieron 0,5 mg de Palonosetrón solo por vía oral. En la tabla que aparece a continuación, se presentan los regímenes de tratamiento para los grupos de Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetrón) y Palonosetrón 0,5 mg.

Tabla 1: Régimen de tratamiento antiemético oral: estudio de HEC

Régimen del tratamiento:	Día 1	Días 2 a 4
Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)	Akynzeo® (Netupitant 300 mg + Palonosetrón 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Dexametasona 8 mg una vez al día
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Dexametasona 8 mg dos veces por día

El criterio de valoración principal de eficacia fue la tasa de respuesta completa (RC) (definida como la ausencia de episodios eméticos y de medicación de rescate) dentro de las 120 horas (fase completa) después del inicio de la administración de quimioterapia altamente emetógena.

En la Tabla 2 que aparece a continuación, se incluye un resumen de los resultados principales.

Tabla 2: Proporción de pacientes con respuesta que recibieron quimioterapia con cisplatino, por grupo de tratamiento y fase

	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) N=135%	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	Valor de p
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase total§	89,6	76,5	0,004
Principales criterios de valoración secundarios			
Respuesta completa			
Fase aguda	98,5	89,7	0,007
Fase tardía†	90,4	80,1	0,018
Protección completa			
Fase aguda	97,0	87,5	0,006
Fase tardía†	84,4	73,5	0,027
Fase total§	83,0	69,9	0,010
Ausencia de emesis			
Fase aguda‡	98,5	89,7	0,007
Fase tardía†	91,9	80,1	0,006
Fase total	91,1	76,5	0,001
Sin náuseas significativas			
Fase aguda	98,5	93,4	0,050
Fase tardía	90,4	80,9	0,004
Fase completa	98,5	93,4	0,021
Si náuseas			
Fase aguda	80,0	75,0	N.S.
Fase tardía	68,1	53,7	0,014
Fase total	61,5	50,7	N.S.

‡Fase aguda: 0 a 24 horas después del tratamiento con cisplatino.
†Fase tardía: 25 a 120 horas después del tratamiento con cisplatino.
§Total: 0 a 120 horas después del tratamiento con cisplatino.

Estudio sobre la quimioterapia moderadamente emetogénica (MEC)

En un estudio de superioridad multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, con enmascaramiento doble y comparativo con tratamiento activo, se comparó la eficacia y seguridad de una dosis oral única de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) con una dosis oral única de Palonosetrón 0,5 mg en pacientes con cáncer programados para recibir el primer ciclo de un régimen de antraciclina y ciclofosfamida para el tratamiento de un tumor maligno sólido. Al momento del estudio, los regímenes de quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida se consideraron moderadamente emetogénicos. En las normativas actuales, se actualizaron estos regímenes a altamente emetogénicos.

Todos los pacientes recibieron una sola dosis oral de dexametasona.

Tabla 3: Régimen de tratamiento antiemético oral: estudio de MEC

Régimen del tratamiento	Día 1	Días 2 a 3
Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)	Akynzeo®: Netupitant 300 mg Palonosetrón 0,5 mg Dexametasona 12 mg	Sin tratamiento antiemético
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Sin tratamiento antiemético

Luego de completarse el ciclo 1, los pacientes tuvieron la opción de participar en una extensión de ciclos múltiples para recibir el mismo tratamiento que se les asignó en el ciclo 1. No se establecieron límites en la cantidad de ciclos consecutivos repetidos de cada paciente.

Un total de 1450 pacientes [Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) n = 725; Palonosetrón n = 725] recibieron la medicación del estudio. De estos, 1438 pacientes (98,8 %) completaron el ciclo 1 y 1286 pacientes (88,4 %) continuaron el tratamiento en la extensión de ciclos múltiples. Un total de 907 pacientes (62,3 %) completaron la extensión de ciclos múltiples hasta recibir un máximo de ocho ciclos de tratamiento.

Un total de 724 pacientes (99,9 %) fueron tratados con ciclofosfamida. Todos los pacientes recibieron tratamiento adicional con doxorrubicina (68,0 %) o epirrubicina (32,0 %).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta completa en la fase tardía, 25-120 horas después del inicio de la quimioterapia.

En la Tabla que aparece a continuación, se resumen los resultados principales.

Tabla 4: Proporción de pacientes con respuesta que recibieron quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida, por grupo de tratamiento y fase: ciclo 1

	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) N=724 %	Palonosetrón 0,5 mg N=725 %	Valor de p*
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase tardía†	76,9	69,5	0,001
Principales criterios de valoración secundarios			
Respuesta completa			
Fase aguda‡	88,4	85,0	0,047
Fase total§	74,3	66,6	0,001
Protección total			
Fase aguda	82,3	81,1	N.S.
Fase tardía	67,3	60,3	0,005
Fase total	63,8	57,9	0,020
Ausencia de emesis			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardía	81,8	75,6	0,004
Fase total	79,8	72,1	<0,001
Sin náuseas significativas			
Fase aguda	87,3	87,9	N.S.
Fase tardía	76,9	71,3	0,014
Fase total	74,6	69,1	0,020
Sin náuseas			
Fase aguda	70,4	70,1	N.S.
Fase tardía	53,3	49,5	N.S.
Fase total	50,3	47,2	N.S.

** Valor p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por clase etaria y región.*
‡Fase aguda: 0 a 24 horas después del régimen de antraciclina y ciclofosfamida.
†Fase tardía: 25 a 120 horas después del régimen de antraciclina y ciclofosfamida.
§Total: 0 a 120 horas después del régimen de antraciclina y ciclofosfamida.

Los pacientes continuaron con la extensión de ciclos múltiples durante un máximo de 7 ciclos adicionales de quimioterapia. La actividad antiemética de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se mantuvo durante los ciclos repetidos en los pacientes que continuaron en cada uno de los ciclos múltiples.

Se evaluó el impacto de las náuseas y los vómitos en la vida cotidiana de los pacientes mediante el Índice de vida funcional en relación con la emesis (FLIE), un instrumento de encuesta validado específicamente para la evaluación de las náuseas y los vómitos, con el que los propios pacientes valoran el impacto de las náuseas y los vómitos en su vida diaria. La proporción de pacientes que informaron que la emesis no había afectado su vida cotidiana fue 6,3 % mayor (valor de p = 0,005) en el grupo de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) (78,5 %) que en el grupo de Palonosetrón (72,1%).

Estudio de seguridad de ciclos múltiples en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetógena o quimioterapia moderadamente emetógena

En un estudio independiente, un total de 413 pacientes sometidos a ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia (incluidos regímenes con carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y doxorrubicina) fueron aleatorizados para recibir Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) (n = 309) o aprepitant y Palonosetrón (n = 104). La seguridad y la eficacia se mantuvieron durante todos los ciclos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos eximió de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetrón) en todos los subgrupos de la población pediátrica que reciben tratamiento preventivo para las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados con la quimioterapia altamente emetógena con cisplatino y moderadamente emetógena contra el cáncer (véase la sección 4.2 para obtener más información sobre el uso pediátrico).

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Netupitant

No se dispone de datos relativos a la biodisponibilidad absoluta de Netupitant en seres humanos. En función de los datos de dos estudios con Netupitant intravenoso, se calcula que la biodisponibilidad en seres humanos es superior al 60 %.

En estudios de dosis únicas administradas por vía oral, Netupitant fue medible en el plasma entre 15 minutos y 3 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas siguieron un proceso de absorción de primer orden y alcanzaron la $C_{máx}$ en aproximadamente 5 horas. Hubo un aumento supra-proporcional en los parámetros de la $C_{máx}$ y del AUC con dosis de 10 mg a 300 mg. En 82 sujetos sanos que recibieron una dosis oral única de 300 mg de Netupitant, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de Netupitant fue de 486 ± 268 ng/ml (media ± DE), la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) fue de 5,25 horas y el AUC fue de 15032 ± 6858 h.ng/ml. En un análisis agrupado, la exposición a Netupitant fue mayor en las mujeres que en los hombres; se observó un aumento de 1,31 veces en la $C_{máx}$, un aumento de 1,02 veces en el AUC y un aumento de 1,36 veces en la semivida.

El AUC0-∞ y la $C_{máx}$ de Netupitant aumentaron 1,1 veces y 1,2 veces, respectivamente, después de una comida rica en grasas.

Palonosetrón

Tras la administración oral, Palonosetrón se absorbe bien y su biodisponibilidad absoluta alcanza el 97 %. Después de dosis orales únicas usando una solución tamponada, las concentraciones máximas ($C_{máx}$) medias de Palonosetrón y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC0-∞) fueron proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 3,0 a 80 µg/kg en sujetos sanos.

En 36 hombres y mujeres sanos que recibieron una dosis oral única de 0,5 mg de Palonosetrón, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de Palonosetrón fue de 0,81 ± 1,66 ng/ml (media ± DE) y el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) fue de 5,1 ± 1,7 horas. En las mujeres (n = 18), el AUC media fue un 35 % mayor y la $C_{máx}$ media fue un 26 % mayor que en los hombres (n = 18). En 12 pacientes oncológicos que recibieron una dosis oral única de 0,5 mg de Palonosetrón una hora antes de la quimioterapia, la $C_{máx}$ fue de 0,93 ± 0,34 ng/ml y el $T_{máx}$ fue de 5,1 ± 5,9 horas. El AUC fue un 30 % mayor en los pacientes oncológicos que en los sujetos sanos. Una comida rica en grasas no afectó a la $C_{máx}$ ni al AUC del Palonosetrón oral.

Distribución

Netupitant

Tras la administración de una dosis oral única de 300 mg en pacientes oncológicos, la disposición de Netupitant se caracterizó por un modelo de dos compartimentos con una mediana de aclaramiento sistémico estimada de 20,5 l/h y un gran volumen de distribución en el compartimento central (486 l). La unión de Netupitant y de sus dos metabolitos principales, M1 y M3 a las proteínas plasmáticas humanas es >99 % a concentraciones de entre 10 y 1500 ng/ml. El tercer metabolito principal, M2, se une a las proteínas plasmáticas en >97 %.

Palonosetrón

Palonosetrón tiene un volumen de distribución de aproximadamente 8,3 ± 2,5 l/kg. Aproximadamente el 62 % de Palonosetrón se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Netupitant

Se han detectado tres metabolitos en el plasma humano con dosis orales de 30 mg y superiores (el derivado de desmetilo, M1; el derivado de N-óxido, M2; el derivado de OH-metilo, M3). En los estudios de metabolismo *in vitro* se determinó que CYP3A4 y, en menor medida, CYP2D6 y CYP2C9 intervienen en el metabolismo de Netupitant. Tras la administración de una dosis oral única de 300 mg de Netupitant, las proporciones plasmáticas medias de Netupitant/radiactividad oscilaron entre 0,13 y 0,49 durante 96 horas después de la administración. Las proporciones fueron dependientes del tiempo con una reducción gradual de los valores a partir de 24 horas tras la administración, lo que indica que Netupitant se metaboliza con rapidez. La $C_{máx}$ media fue aproximadamente del 11 %, 47 %, y 16 % del medicamento original en el caso del M1, M2 y M3, respectivamente; el M2 presentó el AUC más bajo en relación con el medicamento original (14 %), mientras que los AUC del M1 y del M3 fueron aproximadamente del 29 % y del 33 % del medicamento original, respectivamente.

Los metabolitos M1, M2 y M3 demostraron ser farmacológicamente activos en un modelo farmacodinámico en animales, en el que el M3 fue el más potente y el M2 el menos activo.

Palonosetrón

Palonosetrón se elimina por múltiples vías y el 50 % aproximadamente se metaboliza para formar dos metabolitos principales: N-óxido-Palonosetrón y 6-S-hidroxi-Palonosetrón. Cada uno de estos metabolitos tiene menos del 1 % de la actividad antagonista de los receptores 5-HT_3 del Palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren que CYP2D6 y, en menor medida, CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de Palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores lentos y rápidos de los sustratos de CYP2D6.

Eliminación

Netupitant

Tras la administración de una dosis única de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón), Netupitant se elimina del organismo de forma multiexponencial, con una semivida de eliminación media aparente de 88 horas en pacientes oncológicos.

El aclaramiento renal no es una vía de eliminación significativa del material relacionado con Netupitant. La fracción media de una dosis oral de Netupitant que se excreta sin alterar en la orina es inferior al 1 %; un total del 3,95 % y del 70,7 % de la dosis radiactiva se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente.

Aproximadamente la mitad de la radiactividad administrada oralmente como [14C]-Netupitant se recuperó en la orina y en las heces en el plazo de 120 horas tras la administración. Se calculó que la eliminación por las dos vías finaliza a los 29-30 días tras la administración.

Palonosetrón

Tras la administración de una dosis oral única de 0,75 mg de [14C]-Palonosetrón a seis sujetos sanos, del 85 % al 93 % de la radiactividad total se excretó en la orina y del 5 % al 8 % en las heces. La cantidad de Palonosetrón sin alterar excretada en la orina representaba aproximadamente el 40 % de la dosis administrada. En los sujetos sanos que recibieron cápsulas de 0,5 mg de Palonosetrón, la semivida de eliminación terminal (t½) de Palonosetrón fue de 37 ± 12 horas (media ± DE), y en los pacientes oncológicos, la t½ fue de 48 ± 19 horas. Tras la administración de una dosis única de aproximadamente 0,75 mg de Palonosetrón intravenoso, el aclaramiento corporal total de Palonosetrón en los sujetos sanos fue de 160 ± 35 ml/h/kg (media ± DE) y el aclaramiento renal fue de 66,5 ± 18,2 ml/h/kg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Netupitant

Se observó un aumento en las concentraciones máximas y en la exposición total de Netupitant en los sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 8), moderada (n = 8) y grave (n = 2) en comparación con los sujetos sanos, aunque hubo una variabilidad individual pronunciada tanto en los sujetos con insuficiencia hepática como en los sujetos sanos. La exposición a Netupitant ($C_{máx}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) en comparación con los sujetos sanos de características similares fue un 11 %, 28 % y 19 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve y un 70 %, 88 % y 143 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. Los valores farmacocinéticos aumentados en pacientes con insuficiencia hepática grave fueron comparables a los de pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥10 en la clasificación de Child-Pugh) son limitados.

Palonosetrón

La insuficiencia hepática no afecta significativamente al aclaramiento corporal total de Palonosetrón en comparación con los sujetos sanos. La semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de Palonosetrón aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Netupitant

No se han realizado estudios específicos para evaluar Netupitant en pacientes con insuficiencia renal. En el ensayo de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, menos del 5 % de todo el material relacionado con Netupitant se excretó en la orina y menos del 1 % de la dosis de Netupitant se eliminó sin alterar en la orina y, por lo tanto, cualquier acumulación de Netupitant o de sus metabolitos tras una dosis única sería insignificante. Además, el estudio de Farmacocinética poblacional no mostró ninguna correlación entre los parámetros farmacocinéticos de Netupitant y los marcadores de la insuficiencia renal.

Palonosetrón

La insuficiencia renal de leve a moderada no afecta significativamente a los parámetros farmacocinéticos de Palonosetrón. La exposición sistémica total a Palonosetrón intravenoso aumentó aproximadamente en un 28 % en los pacientes con insuficiencia grave en relación con los sujetos sanos. En un estudio de farmacocinética poblacional, los pacientes con una reducción del aclaramiento de creatinina (CLCR) también presentaron una reducción del aclaramiento de Palonosetrón, aunque esta reducción no produjo ningún cambio significativo en la exposición a Palonosetrón.

Por lo tanto, se puede administrar Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) sin ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se ha evaluado ni Netupitant ni Palonosetrón en pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Datos preclínicos de seguridad

Palonosetrón

En los estudios preclínicos, solo se observaron reacciones adversas a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, por lo cual no resulta relevante para el uso clínico. Según se indicó en estudios preclínicos, Palonosetrón puede bloquear los canales iónicos que intervienen en la despolarización y repolarización ventricular y prolongar la duración del potencial de acción, pero únicamente en concentraciones muy altas. La degeneración del epitelio seminífero se asoció con Palonosetrón después de un estudio de un mes sobre la toxicidad de dosis orales repetidas en ratas. En estudios realizados en animales, no se han observado efectos perjudiciales directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo del feto/embrión, el parto o el desarrollo postnatal. Se dispone de escasa información de estudios en animales sobre la transferencia placentaria (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). Palonosetrón no es mutagénico. La aplicación de dosis diarias elevadas de Palonosetrón (cada dosis representa al menos 15 veces la exposición terapéutica en seres humanos) durante dos años causó un aumento en la tasa de tumores hepáticos, neoplasias endócrinas (en tiroides, pituitaria, páncreas, médula suprarrenal) y tumores cutáneos en ratas, pero no en ratones. No se comprenden cabalmente los mecanismos subyacentes, pero debido a las altas dosis empleadas y dado que el medicamento está destinado a una única aplicación en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

Netupitant y su combinación con Palonosetrón

En los estudios preclínicos sobre la farmacología de seguridad y la toxicidad de dosis únicas y repetidas, solo se observaron reacciones adversas con exposiciones que superan la exposición humana máxima, por lo cual no resulta relevante para el uso clínico. Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos) con Netupitant después de la administración repetida en ratas y perros. Los efectos fueron reversibles o parcialmente reversibles después del período de recuperación. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en seres humanos.

Según se indicó en estudios preclínicos, únicamente concentraciones muy elevadas de Netupitant y sus metabolitos y la combinación con Palonosetrón pueden bloquear los canales iónicos que intervienen en la despolarización y repolarización ventricular y prolongar la duración del potencial de acción.

En los estudios de reproducción en animales con Netupitant, no se informaron efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad, el parto o el desarrollo posnatal. Se observó una mayor incidencia de anomalías fetales posicionales en las extremidades y patas, esternebras fusionadas y agenesia de lóbulo pulmonar accesorio después de la administración diaria de Netupitant en conejos a dosis de 10 mg/kg/día y superiores durante el período de organogénesis. En un estudio piloto de determinación del intervalo de dosis en conejos, se observaron paladar hendido, microftalmia y afaquia en cuatro fetos de una camada en el grupo de 30 mg/kg/día. No se conoce la relevancia de estos datos en humanos. No se dispone de datos de estudios en animales con Netupitant sobre la transferencia placentaria y la lactancia.

Netupitant no es mutagénico.

8. POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Se debe administrar una cápsula de 300 mg/0,5 mg aproximadamente una hora antes de comenzar cada ciclo de quimioterapia.

Se debe reducir la dosis recomendada de dexametasona oral en un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón):

- Quimioterapia altamente emetógena: 12 mg de dexametasona administrados por vía oral 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia el día 1; 8 mg administrados por vía oral una vez al día los días 2-4.
- Quimioterapia moderadamente emetógena: 12 mg de dexametasona administrados por vía oral 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia el día 1. La administración de dexametasona entre el 2º y el 4º día no es necesaria.

Para más información, consultar la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y el esquema de administración de los estudios clínicos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución cuando se utilice este medicamento en pacientes mayores de 75 años debido a la semivida prolongada de los principios activos y a la experiencia limitada en esta población.

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La excreción renal de Netupitant es insignificante. La insuficiencia renal de leve a moderada no afecta significativamente a los parámetros farmacocinéticos de Palonosetrón. La exposición sistémica total a Palonosetrón intravenoso aumentó aproximadamente un 28 % en los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de Palonosetrón o de Netupitant en sujetos con enfermedad renal en fase terminal que necesitan hemodiálisis y no se dispone de datos relativos a la eficacia o la seguridad de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) en estos pacientes. Por lo tanto, se debe evitar la administración en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de 5 a 8 en la clasificación de Child-Pugh). Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥9 en la clasificación de Child-Pugh). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir tratamiento con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón).

775 mm
410 mm
Pharmacode
Pharmacode
Akynzeo®
Netupitant/ Palonosetron
300mg / 0,5mg
Cápsula dura
CMO#

Niños y adolescentes
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. No se dispone de datos.

Vía de administración
Vía oral.
La cápsula dura se debe tragar entera.
Se puede tomar con o sin alimentos.

9. CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Excipientes.
Embarazo *(ver sección: Fertilidad, embarazo y lactancia)*.

10. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Estreñimiento
Ya que Palonosetrón puede aumentar el tiempo de tránsito por el intestino grueso, se debe controlar a los pacientes con antecedentes de estreñimiento o con signos de obstrucción intestinal subaguda tras la administración *(Ver sección Reacciones Adversas)*.

Síndrome serotoninérgico
Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT_3 solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], entre otros). Se aconseja observar adecuadamente a los pacientes por si presentan síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico *(ver sección Reacciones Adversas)*.

Prolongación del intervalo QT
Se realizó un estudio de ECG en voluntarios adultos sanos de ambos sexos con 200 o 600 mg de Netupitant administrados por vía oral en combinación con 0,5 o 1,5 mg de Palonosetrón administrados por vía oral, respectivamente. El estudio no demostró ningún efecto clínicamente importante en los parámetros del ECG: la estimación puntual mayor del intervalo QTc corregido para tener en cuenta el placebo y los valores basales fue de 7,0 ms (límite de confianza superior unilateral del 95 %: 8,8 ms), que se observó 16 horas después de la administración de dosis supraterapéuticas (600 mg de Netupitant y 1,5 mg de Palonosetrón). El límite de confianza superior del 95 % de las estimaciones puntuales del intervalo QT corregido del inicio y del placebo se mantuvo siempre dentro de 10 ms en todos los puntos temporales durante los 2 días posteriores a la administración del ingrediente activo del estudio. Sin embargo, ya que Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) contiene un antagonista de los receptores 5-HT_3, se debe tener precaución cuando se utilice junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT o en pacientes que tengan o que probablemente desarrollen prolongación del intervalo QT. Entre ellos, se incluyen a pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, anomalías de los electrolitos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, trastornos de la conducción y a pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o produzcan anomalías de los electrolitos. Se deben corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de la administración.
Este medicamento debe usarse con cautela en pacientes que reciben en forma conjunta ingredientes activos administrados por vía oral que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho *(Ver la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)*.

Agentes quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4
Netupitant es un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede aumentar la exposición de los medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4 como, por ejemplo, docetaxel *(ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)*. Por lo tanto, se debe observar a los pacientes para detectar un aumento de la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4, incluido el irinotecán. Además, Netupitant puede también afectar la eficacia de los agentes quimioterapéuticos que deben ser activados por el metabolismo de CYP3A4.

Excipientes
Este medicamento contiene 7 mg de sorbitol en cada cápsula dura.
También contiene 20 mg de sacarosa por cápsula. Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa o isomaltasa no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura, es decir, prácticamente no contiene sodio.
También puede incluir rastros de lecitina derivada de la soja. Por lo tanto, los pacientes con hipersensibilidad conocida al maní o la soja deben ser controlados de cerca para detectar signos de una reacción alérgica *(Ver la sección Reacciones Adversas)*.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Cuando Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se utiliza de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Netupitant. Cuando Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) se utiliza de forma concomitante con medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4, podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de Netupitant y, por tanto, disminuir la eficacia. Este medicamento puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que se metabolizan por CYP3A4.
En seres humanos, Netupitant se elimina principalmente mediante metabolismo hepático mediado por CYP3A4 con una eliminación renal mínima. A una dosis de 300 mg en seres humanos, Netupitant es un sustrato y un inhibidor moderado de CYP3A4. Palonosetrón se elimina del organismo mediante la excreción renal y las vías metabólicas que están mediadas por múltiples enzimas CYP. Palonosetrón se metaboliza principalmente mediante CYP2D6, contribuyendo en menor medida las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. Según los estudios *in vitro*, Palonosetrón no inhibe ni induce la isoenzima del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Interacción entre Netupitant oral y Palonosetrón oral
No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre Netupitant administrado por vía oral y Palonosetrón administrado por vía oral.

Interacción con sustratos de CYP3A4
Dexametasona
La administración de una dosis única de 300 mg de Netupitant junto con un régimen de dexametasona (20 mg el día 1, seguido de 8 mg dos veces al día desde el día 2 hasta el día 4) aumentó significativamente la exposición a dexametasona de forma dependiente de la dosis y del tiempo. Los valores del AUC0-24 (día 1), el AUC24-36 (día 2) y el AUC84-108 y el AUC84-∞ (día 4) de dexametasona aumentaron 2,4 veces con la administración conjunta de 300 mg de Netupitant. El perfil farmacocinético de Netupitant no se vio alterado cuando se administró en combinación con dexametasona.
Por lo tanto, se debe reducir la dosis de dexametasona administrada por vía oral un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) *(ver sección Posología/dosificación- Modo de administración)*.

Medicamentos quimioterapéuticos (docetaxel, etopósido, ciclofosfamida)
La exposición a docetaxel y etopósido aumentó un 37 % y un 21 %, respectivamente, cuando se administraron junto con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón). No se observó ningún efecto consistente con ciclofosfamida tras la administración junto con Netupitant.

Anticonceptivos orales
Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón), cuando se administró con una dosis única oral de 60 µg de etinilestradiol y 300 µg de levonorgestrel, no tuvo ningún efecto significativo en el AUC de etinilestradiol y aumentó 1,4 veces el AUC de levonorgestrel; es poco probable que afecte clínicamente a la eficacia de los anticonceptivos hormonales. No se observó ningún cambio relevante en la farmacocinética de Netupitant y de Palonosetrón.

Eritromicina y midazolam
La exposición a eritromicina y midazolam aumentó aproximadamente 1,3 veces y 2,4 veces, respectivamente, cuando se administró eritromicina o midazolam junto con Netupitant. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes. El perfil farmacocinético de Netupitant no se vio afectado por la administración concomitante de midazolam o de eritromicina. Se deben tener en cuenta los posibles efectos relativos al aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se administren estos principios activos junto con Netupitant/Palonosetrón en cápsulas.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)
Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT_3 y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos ISRS como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram e IRSN como venlafaxina o duloxetina) *(ver sección Advertencias y Precauciones)*.

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón)
Netupitant se metaboliza principalmente por CYP3A4; por lo tanto, la administración junto con medicamentos que inhiben o inducen la actividad de CYP3A4 puede afectar a las concentraciones plasmáticas de Netupitant. Por consiguiente, la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) se debe abordar con precaución y la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) se debe evitar. También se debe administrar con cautela en pacientes que reciben en forma concomitante, por vía oral, ingredientes activos con márgenes terapéuticos estrechos que son metabolizados principalmente por CYP3A4, como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina.

Efecto de ketoconazol y rifampicina
La administración del inhibidor de CYP3A4 ketoconazol con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) aumentó 1,8 veces el ABC y 1,3 veces la $C_{máx}$ de Netupitant, de Netupitant/Palonosetrón solo. La administración junto con ketoconazol no afectó a la farmacocinética de Palonosetrón.
La administración del inductor de CYP3A4 rifampicina con Akynzeo® (Netupitant/Palonosetrón) solo redujo 5,2 veces el ABC y 2,6 veces la $C_{máx}$ de Netupitant. La administración junto con rifampicina no afectó a la farmacocinética de Palonosetrón. Por consiguiente, la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) se debe abordar con precaución y la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) se debe evitar.

Otras interacciones
Es poco probable que las cápsulas de Netupitant/Palonosetrón interactúen con medicamentos que son sustratos de P-gp. Netupitant no es un sustrato de P-gp. Cuando se administró Netupitant el día 8 en un régimen de digoxina de 12 días, no se observó ningún cambio en la farmacocinética de digoxina.
Es poco probable que Netupitant y sus metabolitos inhiban el transportador de eflujo BCRP y la isoenzima de glucuronidación UGT2B7 y, si ocurre, la relevancia clínica es mínima.
Los datos *in vitro* muestran que Netupitant inhibe UGT2B7. No se ha establecido la magnitud de dicho efecto en el ámbito clínico. Se recomienda precaución cuando se administre Netupitant junto con un sustrato oral de esta enzima (p. ej., zidovudina, ácido valproico, morfina).
Los datos *in vitro* sugieren que Netupitant inhibe el transportador de eflujo BCRP. No se ha establecido la relevancia clínica de este efecto.
Los datos *in vitro* muestran que Netupitant es un inhibidor de P-gp. En un estudio realizado en voluntarios sanos, Netupitant no afectó a la exposición de digoxina, un sustrato de P-gp, mientras que su $C_{máx}$ aumentó 1,09 veces (IC del 90 % 0,9-1,31). No se descarta que este efecto pueda ser más notable y, por tanto, clínicamente relevante, en los pacientes con cáncer, sobre todo entre los que tienen una función renal deteriorada. Por consiguiente, se recomienda precaución cuando se administre Netupitant junto con digoxina o con otros sustratos de P-gp como dabigatrán o colchicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil / anticoncepción en mujeres
Las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas ni quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Netupitant/Palonosetrón en cápsulas. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres premenopáusicas antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta un mes tras finalizar el tratamiento con este medicamento.

Embarazo
Netupitant
No hay datos relativos al uso de Netupitant en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluidos efectos teratogénicos en conejos sin un margen de seguridad *(ver sección: Datos preclínicos de seguridad)*.

Palonosetrón
No hay datos relativos al uso de Palonosetrón en mujeres embarazadas. Los datos en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de Palonosetrón en términos de toxicidad para la reproducción *(ver sección: Datos preclínicos de seguridad)*.
Las cápsulas de Netupitant/Palonosetrón están contraindicadas durante el embarazo *(ver sección: Contraindicaciones)*.

Lactancia
Se desconoce si Palonosetrón o Netupitant se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Las cápsulas de Netupitant/Palonosetrón no deben utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con las cápsulas de Netupitant/Palonosetrón y durante 1 mes tras la última dosis.

Fertilidad
Netupitant
No se ha observado ningún efecto en la fertilidad en los estudios en animales.

Palonosetrón
Se ha observado degeneración del epitelio seminífero en un estudio en ratas *(ver sección: Datos preclínicos de seguridad)*.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de las cápsulas de Netupitant/Palonosetrón sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Ya que puede provocar mareo, somnolencia o fatiga, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

11. REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas frecuentes notificadas con las cápsulas de Netupitant/Palonosetrón fueron cefalea (3,6 %), estreñimiento (3,0 %) y fatiga (1,2 %).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA. Se empleó la siguiente convención para la clasificación de frecuencia:
Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≤1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000).

Tabla 5: Reacciones adversas

Categoría de órgano, aparato o sistema	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Infecciones e infestaciones			Cistitis
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitosis	Linfocitosis
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Psicosis aguda
			Alteraciones del humor
			Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia/Mareos	Hipoestesia
			Somnolencia
Trastornos de la vista			Conjuntivitis
			Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Acúfenos
Trastornos cardíacos		Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Arritmia
		Miocardiopatía	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado
		Trastorno de conducción	Bloqueo de rama izquierda
		Taquicardia	Bloqueo de rama derecha
			Insuficiencia de la válvula mitral
			Isquemia de miocardio
			Extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares		Hipertensión	Rubor
			Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Distensión abdominal	Sequedad en la boca
		Dolor abdominal	Disfagia
		Diarrea	Eructos
		Dispepsia	Hemorroides
		Flatulencias	Lengua saburral
		Náuseas	Vómitos
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		Alopecia	Eritema
		Urticaria	Prurito
			Erupción
Trastornos musculoesqueléticos			Dolor de espalda
Trastornos del tejido conectivo			Dolor en las extremidades
Trastornos óseos			
Trastornos generales y molestias en el lugar de administración	Fatiga	Astenia	Calor
			Dolor en el pecho no cardíaco
			Sabor alterado de un producto
Exploraciones		Transaminasas hepáticas elevadas	Aumento de la bilirrubina en sangre
		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre
		Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de la creatinfosfoquinasa de tipo músculo-cerebro en sangre
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	Urea elevada en sangre
			Depresión del segmento ST del electrocardiograma
			Segmento ST-T anormal en el electrocardiograma
			Mioglobina elevada en sangre
			Aumento en el recuento de neutrófilos
			Aumento de troponina

De acuerdo con los datos posteriores a la comercialización, el perfil de reacciones adversas es, en general, similar al observado en los estudios clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Netupitant
No se le atribuyeron reacciones adversas frecuentes a Netupitant, el nuevo componente de la combinación fija.

Palonosetrón
Se notificaron casos de estreñimiento con impactación fecal u obstrucción que requirieron hospitalización en asociación con Palonosetrón 0,75 mg.
Además, se informaron inflamación de los ojos, disnea y mialgia como reacciones adversas con la administración de Palonosetrón por vía oral, pero no se observaron durante el desarrollo de este medicamento. Todas estas reacciones fueron poco frecuentes.
Se notificaron casos muy infrecuentes de anafilaxia, reacciones y shock anafilácticos/anafilactoides por el uso de Palonosetrón intravenoso luego de la autorización posterior a la comercialización. Los signos pueden incluir urticaria, picazón, angioedema, presión arterial baja, opresión de garganta, opresión en el pecho, disnea, pérdida del conocimiento.
También se registraron casos de síndrome serotoninérgico. Los signos pueden incluir temblor, agitación, sudoración, movimientos mioclónicos, hipertonía y fiebre.

Cápsula combinada de Netupitant y Palonosetrón:
Este medicamento puede contener restos de lecitina derivada de la soja. Por lo tanto, los pacientes con hipersensibilidad conocida al maní o la soja deben ser controlados de cerca para detectar signos de una reacción alérgica. Los signos pueden incluir urticaria, erupción cutánea, picazón, dificultad para respirar o tragar, hinchazón en boca, cara, labios, lengua o garganta y, en ocasiones, disminución de la presión arterial.

Informe de posibles 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 comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 - Opción 2.
Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

12. SOBREDOSIFICACIÓN
En función de los datos obtenidos en pacientes sanos expuestos a Netupitant oral 600 mg en combinación con Palonosetrón 1,50 mg, los posibles síntomas agudos de sobredosis son dolor de cabeza, mareos, constipación, ansiedad, palpitaciones, euforia y dolor en las piernas.
En caso de sobredosis, se debe suspender el medicamento y suministrar tratamiento sintomático general y seguimiento. Debido a la actividad antiemética de Netupitant y Palonosetrón, la emesis inducida por un medicamento puede no ser eficaz. No se han realizado estudios de diálisis. Sin embargo, debido al gran volumen de distribución de Palonosetrón y Netupitant, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento eficaz para la sobredosis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:
Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.), hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
No conservar a temperatura superior de 30°C.
No requiere condiciones especiales de conservación.

13.1 Naturaleza y contenido del envase
Blíster de aluminio/aluminio que contiene una cápsula dura.

13.2 Precauciones especiales de eliminación
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.

13.3 Naturaleza y contenidos del envase
Una caja conteniendo un blíster con una cápsula dura.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 58.956

Elaborado y Acondicionado por: **Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.** Damastown, Mulhuddart, Dublín 15, Irlanda.

Importado y Comercializado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

®: Akynzeo es una Marca Registrada.

14. LEYENDAS FINALES
Fecha de última revisión del texto: Mayo 2024

Prospecto versión: V02

Basado en el SmPC de Suiza (v.02/22)