

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AKYNZEO CÁPSULAS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AKYNZEO CÁPSULAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 300 mg de netupitant e hidrocloreuro de palonosetrón equivalente a 0,5 mg de palonosetrón.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 7 mg de sorbitol y 20 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de gelatina opaca de tamaño "0" (longitud de 21,7 mm) con cuerpo de color blanco y tapa de color caramelo con "HE1" impreso en el cuerpo. La cápsula dura contiene tres comprimidos y una cápsula blanda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Akynzeo está indicado en adultos para la:

- prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica altamente emetógena basada en cisplatino.
- prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica moderadamente emetógena.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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 (ver sección 4.5 y el esquema de administración de los estudios clínicos en la sección 5.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

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 de pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Akynzeo en la población pediátrica. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. 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 en estos pacientes. Por lo tanto, se debe evitar el uso 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). Ya que el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave puede asociarse a un aumento de la exposición de netupitant, Akynzeo se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

La cápsula dura se debe tragar entera.
Se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo (ver sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS****4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**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. Se han notificado, en asociación con 0,75 mg de palonosetrón, casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT₃ 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.

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 del 95 % unilateral de 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 QTcl corregido para tener en cuenta el placebo y los valores basales se mantuvo siempre dentro de 10 ms en todos los puntos temporales durante 2 días después de la administración del medicamento del estudio.

Sin embargo, ya que Akynzeo contiene un antagonista de los receptores 5-HT₃, 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. Estas enfermedades incluyen a pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, anomalías de los electrolitos, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, trastornos de la conducción y a pacientes que tomen antiarritmicos u otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o produzcan anomalías de los electrolitos. Se deben corregir la hipopotasiemia y la hipomagnesiemia antes de la administración.

Este medicamento no se debe utilizar para prevenir las náuseas y los vómitos en los días siguientes a la quimioterapia si no están asociados a otra administración de quimioterapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

No se debe utilizar para tratar las náuseas y los vómitos después de la quimioterapia.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que se dispone de datos limitados en estos pacientes.

Este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciban de forma concomitante principios activos por vía oral que se metabolizan principalmente por CYP3A4 y con un margen terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, everolimús, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver sección 4.5).

Medicamentos 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 4.5). Por lo tanto, se debe controlar a los pacientes por si presentan una mayor toxicidad de los medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4, incluido irinotecán. Además, netupitant puede también afectar a la eficacia de los medicamentos quimioterapéuticos que necesitan la activación por el metabolismo de CYP3A4.

Excipientes

Akynzeo contiene sorbitol y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Puede también contener restos de lecitina derivada de la soya. Por lo tanto, los pacientes con hipersensibilidad conocida al maní o a la soya deben ser estrechamente controlados por si presentan signos de reacción alérgica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Akynzeo se utiliza de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de netupitant. Cuando Akynzeo 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 concomitante 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

ni induce la isoenzima del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Interacción entre netupitant administrado por vía oral y palonosetrón administrado por vía 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. El AUC₀₋₂₄ (día 1), el AUC₂₄₋₃₆ (día 2) y el AUC₈₄₋₁₀₈ y el AUC_{84-∞} (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 (ver sección 4.2).

Medicamentos quimioterapéuticos (docetaxel, etopósido, ciclofosfamida)

La exposición a docetaxel y etopósido aumentó un 37 % y un 21 %, respectivamente, cuando se administraron junto con Akynzeo. No se observó ningún efecto consistente con ciclofosfamida tras la administración junto con netupitant.

Anticonceptivos orales

Akynzeo, 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 Akynzeo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], entre otros) (ver sección 4.4).

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de Akynzeo

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.

Efecto de ketoconazol y rifampicina

La administración del inhibidor de CYP3A4 ketoconazol con Akynzeo aumentó 1,8 veces el AUC y 1,3 veces la C_{máx} de netupitant, en comparación con la administración de Akynzeo solo. La administración junto con ketoconazol no afectó a la farmacocinética de palonosetrón.

La administración del inductor de CYP3A4 rifampicina con Akynzeo solo redujo 5,2 veces el AUC 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 Akynzeo interactúe 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 oncológicos, sobre todo entre los que tienen una función

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres en edad fértil / anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas ni quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Akynzeo. 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 5.3).

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 5.3).

Akynzeo está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si palonosetrón o netupitant se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Akynzeo no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Akynzeo 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 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Akynzeo 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS****4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas frecuentes notificadas con Akynzeo fueron cefalea (3,6 %), estreñimiento (3,0 %) y fatiga (1,2 %). Ninguna de estas reacciones fue grave.

Tabla de reacciones adversas

Se evaluó el perfil de seguridad de Akynzeo en 1169 pacientes oncológicos tratados con al menos un ciclo de quimioterapia oncológica altamente emetógena o moderadamente emetógena en tres estudios doble ciego y controlados con medicamentos activos. A continuación se incluyen las reacciones adversas notificadas con mayor incidencia con Akynzeo que con 0,5 mg de palonosetrón oral solo, según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia.

Para la clasificación de la frecuencia se ha utilizado la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

Reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes	Reacciones adversas raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Cistitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitosis	Linfocitosis
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Disminución del apetito	Hipopotasiemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio	Psicosis aguda
			Alteración del estado de ánimo
			Trastorno del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareo	Hipoestesia
<i>Trastornos oculares</i>			Conjuntivitis
			Visión borrosa
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo	
<i>Trastornos cardíacos</i>		Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Arritmia
		Miocardopatía	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado
		Trastorno de la conducción	Bloqueo de rama
			Insuficiencia mitral
			Isquemia miocárdica
			Extrasístoles ventriculares
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento	Dolor abdominal	Disfagia
		Diarrea	Lengua saburral
		Dispepsia	
		Flatulencia	
		Náuseas	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia	
		Urticaria	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes	Reacciones adversas raras
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Dolor de espalda
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga	Astenia	Sensación de calor
			Dolor torácico no cardíaco
			Sabor anómalo por el medicamento
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de las transaminasas hepáticas	Aumento de la bilirrubina en sangre
		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la creatina fosfocinasa MB en sangre
		Aumento de la creatinina en sangre	Depresión del segmento ST en el electrocardiograma
		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Anomalía del segmento ST-T en el electrocardiograma
			Aumento de la troponina

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

No se atribuyen reacciones adversas frecuentes a netupitant, el nuevo componente de la combinación fija, ya que la frecuencia de estas fue similar con palonosetrón oral solo. Se han notificado asimismo casos de hinchazón de ojos, disnea y mialgia como reacciones adversas con palonosetrón oral, aunque no se observaron durante el desarrollo de Akynzeo. Todas estas reacciones fueron poco frecuentes.

Se han notificado casos muy raros de anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque del uso postcomercialización de palonosetrón intravenoso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Si desea reportar cualquier evento adverso favor comunicarse al +56-2 23691000 o escríbanos a drugsafety.cl@grunenthal.com.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica relativa al tratamiento de la sobredosis con Akynzeo. En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de hasta 600 mg de netupitant y de hasta 6 mg de palonosetrón sin observarse ninguna preocupación de seguridad. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración del medicamento, instaurar un tratamiento sintomático general y monitorizar al paciente. Debido a la actividad antiemética de netupitant y palonosetrón, el uso de un medicamento para inducir la emesis 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antieméticos y antinauseosos, antagonistas de la serotonina (5-HT₃); código ATC: A04AA55

Mecanismo de acción

Netupitant es un antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK₁) humana.

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT₃ 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-HT₃ que se encuentran en las fibras aferentes vagales para iniciar el reflejo nauseoso.

La emesis tardía se ha asociado a la activación de los receptores de neurocinina 1 (NK₁) de la familia de las taquicininas (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 NK₁ 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.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado en dos estudios pivotaes distintos que la administración oral de Akynzeo en combinación con dexametasona previene las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica alta y moderadamente emetógena.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AKYNZEO CÁPSULAS

Estudio de quimioterapia altamente emetógena

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado de 694 pacientes, se comparó la eficacia y la seguridad de dosis orales únicas de netupitant en combinación con palonosetrón oral, con una dosis oral única de palonosetrón en pacientes oncológicos tratados con un régimen de quimioterapia que incluía cisplatino (mediana de dosis = 75 mg/m²). Se evaluó la eficacia de Akynzeo en 135 pacientes que recibieron una dosis oral única (300 mg de netupitant y 0,5 mg de palonosetrón) y 136 pacientes que recibieron 0,5 mg de palonosetrón administrados por vía oral solo.

Los regímenes de tratamiento de los grupos de Akynzeo y de 0,5 mg de palonosetrón se muestran en la tabla siguiente.

Régimen de tratamiento de los antieméticos orales: estudio de quimioterapia altamente emetógena

Régimen de tratamiento	Día 1	Días 2 a 4
Akynzeo	Akynzeo (300 mg de netupitant + 0,5 mg de palonosetrón) 12 mg de dexametasona	8 mg de dexametasona una vez al día
Palonosetrón	0,5 mg de palonosetrón 20 mg de dexametasona	8 mg de dexametasona dos veces al día

El criterio principal de valoración de eficacia fue la tasa de respuesta completa (RC) (definida como sin episodios eméticos y sin medicación de rescate) en el plazo de 120 horas (fase global) tras comenzar la administración de la quimioterapia altamente emetógena.

En la tabla siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

Proporción de pacientes tratados con quimioterapia de cisplatino que respondieron al tratamiento, por grupo de tratamiento y fase

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg de palonosetrón N = 136 %	Valor p
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase global ^s	89,6	76,5	0,004
Criterios secundarios de valoración importantes			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg de palonosetrón N = 136 %	Valor p
Respuesta completa			
Fase aguda [‡]	98,5	89,7	0,007
Fase tardía [†]	90,4	80,1	0,018
Sin emesis			
Fase aguda	98,5	89,7	0,007
Fase tardía	91,9	80,1	0,006
Fase global	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 global	89,6	79,4	0,021

[‡]Fase aguda: de 0 a 24 horas tras el tratamiento con cisplatino.

[†]Fase tardía: de 25 a 120 horas tras el tratamiento con cisplatino.

[§]Global: de 0 a 120 horas tras el tratamiento con cisplatino.

Estudio de quimioterapia moderadamente emetógena

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con medicamento activo y de superioridad, se comparó la eficacia y la seguridad de una dosis oral única de Akynzeo con una dosis oral única de 0,5 mg de palonosetrón en pacientes oncológicos programados para recibir el primer ciclo de un régimen con una antraciclina y ciclofosfamida para el tratamiento de un tumor sólido maligno. En el momento del estudio, los regímenes de quimioterapia que contenían antraciclinas y ciclofosfamidas se consideraban moderadamente emetógenos. Las guías recientes han actualizado estos regímenes a altamente emetógenos.

Todos los pacientes recibieron una dosis oral única de dexametasona.

Régimen de tratamiento de los antieméticos orales: estudio de quimioterapia moderadamente emetógena

Régimen de tratamiento	Día 1	Días 2 a 3
Akynzeo	Akynzeo: 300 mg de netupitant 0,5 mg de palonosetrón 12 mg de dexametasona	Sin tratamiento antiemético
Palonosetrón	0,5 mg de palonosetrón 20 mg de dexametasona	Sin tratamiento antiemético

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

Tras completar el ciclo 1, los pacientes tuvieron la opción de participar en la fase de extensión de múltiples ciclos, recibiendo el mismo tratamiento que el asignado en el ciclo 1. No se había especificado previamente ningún límite en cuanto al número de ciclos consecutivos repetidos que podían recibir los pacientes. Un total de 1450 pacientes (Akyntzeo n = 725; palonosetrón n = 725) recibieron la medicación del estudio. De ellos, 1438 pacientes (98,8 %) completaron el ciclo 1 y 1286 pacientes (88,4 %) continuaron el tratamiento en la fase de extensión de múltiples ciclos. Un total de 907 pacientes (62,3 %) completaron la fase de extensión de múltiples ciclos hasta un máximo de ocho ciclos de tratamiento.

Un total de 724 pacientes (99,9 %) fueron tratados con ciclofosfamida. Todos los pacientes fueron tratados además con doxorubicina (68,0 %) o con epirrubicina (32,0 %).

El criterio principal de valoración de eficacia fue la tasa de RC en la fase tardía, de 25 a 120 horas tras comenzar la administración de la quimioterapia.

En la tabla siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

Proporción de pacientes tratados con una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida que respondieron al tratamiento, por grupo de tratamiento y fase: ciclo 1

	Akyntzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa Fase tardía [†]	76,9	69,5	0,001
Criterios secundarios de valoración importantes			
Respuesta completa			
Fase aguda [‡]	88,4	85,0	0,047
Fase global [§]	74,3	66,6	0,001
Sin emesis			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardía	81,8	75,6	0,004
Fase global	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 global	74,6	69,1	0,020

*Valor p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por grupo de edad y región.

[‡]Fase aguda: de 0 a 24 horas tras el régimen de una antraciclina y ciclofosfamida.

[†]Fase tardía: de 25 a 120 horas tras el régimen de una antraciclina y ciclofosfamida.

[§]Global: de 0 a 120 horas tras el régimen de una antraciclina y ciclofosfamida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

Los pacientes continuaron en la fase de extensión de múltiples ciclos durante un máximo de 7 ciclos de quimioterapia adicionales. La actividad antiemética de Akynzeo 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 las vidas cotidianas de los pacientes utilizando el Índice de vida funcional-emesis (FLIE). La proporción de pacientes sin ningún impacto en la vida cotidiana en el resultado global fue un 6,3 % mayor (valor $p = 0,005$) en el grupo de Akynzeo (78,5 %) que en el grupo de palonosetrón (72,1 %).

Estudio de la seguridad de los ciclos múltiples en pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena o quimioterapia moderadamente emetógena

En un estudio separado, un total de 413 pacientes que recibieron ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia (incluidos regímenes de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y doxorubicina) fueron aleatorizados para recibir Akynzeo ($n = 309$) o aprepitant y palonosetrón ($n = 104$). La seguridad y la eficacia se mantuvieron durante todos los ciclos.

Población pediátrica

No existen datos disponibles.

5.2 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 \pm 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 $AUC_{0-\infty}$ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ($AUC_{0-\infty}$) fueron proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 3,0 a 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ($C_{\text{máx}}$) de palonosetrón fue de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (media \pm DE) y el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) fue de $5,1 \pm 1,7$ horas. En las mujeres ($n = 18$), el AUC media fue un 35 % mayor y la $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ fue de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml y el $T_{\text{máx}}$ fue de $5,1 \pm 5,9$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximadamente el 62 % de palonosetrón se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación*Netupitant*

Se han detectado tres metabolitos (el derivado de desmetilo, M1; el derivado de N-óxido, M2; el derivado de OH-metilo, M3) en el plasma humano con dosis orales de 30 mg y superiores de netupitant. Los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren 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 $C_{\text{máx}}$ 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 baja 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

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-HT₃ del palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren que CYP2D6 y, en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores lentos y rápidos de los sustratos de CYP2D6.

Eliminación*Netupitant*

Tras la administración de una dosis única de Akynzeo, 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 de 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 ($t_{1/2}$) de palonosetrón fue de 37 ± 12 horas (media \pm DE), y en los pacientes oncológicos, la $t_{1/2}$ 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 \pm DE) y el aclaramiento renal fue de $66,5 \pm 18,2$ 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 pareados, aunque hubo una variabilidad individual pronunciada tanto en los sujetos con insuficiencia hepática como en los sujetos sanos. La exposición a netupitant ($C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) en comparación con los sujetos sanos pareados fue un 11 %, 28 % y 19 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve y un 70 %, 88 % y 143 % mayor en los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. 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 ≥ 9 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. Aunque la semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de palonosetrón aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

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 FC poblacional no mostró ninguna correlación entre los parámetros FC 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 FC poblacional, los pacientes con una reducción del aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) 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 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad*Palonosetrón*

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Los estudios no clínicos indican que palonosetrón, únicamente con concentraciones muy altas, puede bloquear los canales iónicos implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración del potencial de acción. La degeneración del epitelio seminífero se asoció a palonosetrón después de un estudio de toxicidad con dosis orales repetidas de un mes de duración en ratas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AKYNZEO CÁPSULAS**

indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. Solo existe un número limitado de datos de estudios en animales en relación con el traspaso a través de la placenta (ver sección 4.6). Palonosetrón no es mutagénico. Dosis altas de palonosetrón (causando cada dosis al menos 15 veces la exposición terapéutica en seres humanos) administradas cada día durante 2 años produjeron un aumento en la tasa de tumores hepáticos, neoplasias endocrinas (en el tiroides, la hipófisis, el páncreas y la médula suprarrenal) y tumores en la piel en ratas, pero no en ratones. Los mecanismos subyacentes no están completamente elucidados, pero por ser dosis altas las utilizadas y debido a que el medicamento está indicado para una única administración en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

Netupitant y combinación con palonosetrón

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos basados en la farmacología de seguridad y la toxicidad a dosis únicas y repetidas con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Se ha observado fosfolipidosis (macrófagos espumosos) tras la administración repetida de netupitant en ratas y perros. Los efectos fueron reversibles o parcialmente reversibles tras el periodo de recuperación. Se desconoce el significado de este hallazgo en los seres humanos.

Los datos de los estudios no clínicos indican que netupitant y sus metabolitos y la combinación con palonosetrón, únicamente con concentraciones muy altas, pueden bloquear los canales iónicos implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración del potencial de acción. Los estudios de reproducción en animales con netupitant no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad, parto o desarrollo postnatal. Se observó un aumento de la incidencia de anomalías fetales posicionales en las extremidades delanteras y posteriores, esternebras fusionadas y agenesia del lóbulo pulmonar accesorio tras la administración diaria de netupitant en conejos con dosis de 10 mg/kg/día y superiores durante el periodo de organogénesis. En un estudio piloto de búsqueda 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. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en los seres humanos. No se dispone de información de estudios en animales con netupitant relativa al traspaso a través de la placenta y a la lactancia. Netupitant no es mutagénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes****Según fórmula aprobada em el registro sanitario****6.2 Incompatibilidades**

No procede.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AKYNZEO CÁPSULAS

6.3 Período de eficacia

~~36~~ **24** meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de ~~30~~ **25**°C.

Mantener alejado del alcance y de la vista de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6.5 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.