

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

### Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 7 mg de sorbitol (E420) y 20 mg de sacarosa. Puede también contener restos de lecitina derivada de la soja.

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

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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón (ver sección 4.5 y el esquema de administración de los estudios clínicos en la sección 5.1).

#### 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 de pacientes.

### *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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón 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  $\geq 9$  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, este medicamento se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Vía oral.

La cápsula dura se debe tragar entera y sin abrir, ya que contiene 4 componentes farmacéuticos individuales que se deben administrar al mismo tiempo.

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).

## **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 (ver sección 4.8).

### Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> 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 4.8).

### 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 QTcI 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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón contienen un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, se debe tener precaución cuando se utilicen 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 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 hipopotasiemia y la hipomagnesiemia antes de la administración.

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 (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

Este medicamento contiene 7 mg de sorbitol (E420) en cada cápsula dura.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (E420) (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (E420) (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol (E420) en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Este medicamento también contiene 20 mg de sacarosa en cada cápsula. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Puede también contener restos de lecitina derivada de la soja. Por lo tanto, los pacientes con hipersensibilidad conocida al cacahuete o a la soja deben ser estrechamente controlados por si presentan signos de reacción alérgica (ver sección 4.8).

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando las cápsulas de netupitant/palonosetrón se utilizan de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de netupitant. Cuando este medicamento 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 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 AUC<sub>0-24</sub> (día 1), el AUC<sub>24-36</sub> (día 2) y el AUC<sub>84-108</sub> y el AUC<sub>84-∞</sub> (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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón (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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón. No se observó ningún efecto consistente con ciclofosfamida tras la administración junto con netupitant.

###### *Anticonceptivos orales*

Las cápsulas de netupitant/palonosetrón, cuando se administraron con una dosis única oral de 60 µg de etinilestradiol y 300 µg de levonorgestrel, no tuvieron ningún efecto significativo en el AUC de etinilestradiol y aumentaron 1,4 veces el AUC de levonorgestrel; es poco probable que afecten 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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón.

## Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], como venlafaxina o duloxetina) (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. Además, este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciben sustancias activas concomitantes orales con estrecho margen terapéutico que se metabolizan 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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón aumentó 1,8 veces el AUC y 1,3 veces la C<sub>máx</sub> de netupitant, en comparación con la administración de las cápsulas 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 solo redujo 5,2 veces el AUC y 2,6 veces la C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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 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 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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón. 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).

Las cápsulas de netupitant/palonosetrón están contraindicadas durante el embarazo (ver sección 4.3).

### Lactancia

Se desconoce si palonosetrón o netupitant se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Las cápsulas de netupitant/palonosetrón no deben utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento 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 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.

## **4.8 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

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia.

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10\ 000$ )

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

**Tabla 1: Reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<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
			Somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>			Conjuntivitis
			Visión borrosa
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo	Tinnitus
<i>Trastornos cardiacos</i>		Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Arritmia
		Miocardiopatía	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado
		Trastorno de la conducción	Bloqueo de rama izquierda
		Taquicardia	Bloqueo de rama derecha
			Insuficiencia mitral
			Isquemia miocárdica
			Extrasístoles ventriculares
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión	Sofocos
			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento	Distensión abdominal	Boca seca
		Dolor abdominal	Disfagia
		Diarrea	Eructos
		Dispepsia	Hemorroides
		Flatulencia	Lengua saburral
		Náuseas	Vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia	Eritema
		Urticaria	Prurito
			Erupción cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Dolor de espalda
			Dolor de extremidades



<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<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 en sangre
		Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de la creatina fosfocinasa MB en sangre
		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Aumento de la urea en sangre
			Depresión del segmento ST en el electrocardiograma
			Anomalía del segmento ST-T en el electrocardiograma
			Aumento de la mioglobina en sangre
			Aumento del recuento de neutrófilos
			Aumento de la troponina

Los datos poscomercialización indican que el perfil de reacciones adversas es por lo general similar al observado en los ensayos clínicos.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Netupitant:*

No se atribuyen reacciones adversas frecuentes a netupitant, el nuevo componente de la combinación fija.

##### *Palonosetrón:*

Se han notificado, en asociación con 0,75 mg de palonosetrón, casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

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 este medicamento. Todas estas reacciones fueron poco frecuentes.

Se han notificado casos muy raros de anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque del uso poscomercialización de palonosetrón intravenoso. Los signos pueden incluir urticaria, picor, angioedema, tensión arterial baja, opresión de garganta, opresión de pecho, disnea y pérdida de conocimiento.

También se han descrito casos de síndrome serotoninérgico. Los signos pueden incluir temblor, agitación, sudoración, movimientos mioclónicos, hipertensión 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 cacahuete o a la soja deben ser estrechamente controlados por si presentan signos de 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Según la experiencia en sujetos sanos expuestos a 600 mg de netupitant oral en combinación con 1,50 mg de palonosetrón, los posibles síntomas agudos de una sobredosis son cefalea, mareos, estreñimiento, ansiedad, palpitaciones, euforia y dolor en las piernas. 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-HT<sub>3</sub>); código ATC: A04AA55

#### Mecanismo de acción

Netupitant es un antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana.

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 (NK<sub>1</sub>) 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 NK<sub>1</sub> 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.

### 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/m<sup>2</sup>). 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.

**Tabla 2: 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

La variable primaria 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 3 siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

**Tabla 3: 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
Variable primaria			
Respuesta completa			
Fase global <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Variables secundarias principales			
Respuesta completa			
Fase aguda <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Fase tardía <sup>†</sup>	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

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg de palonosetrón N = 136 %	Valor p
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.

**Tabla 4: 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

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 (Akynzeo 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 doxorrubicina (68,0 %) o con epirubicina (32,0 %).

La variable primaria 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.

**Tabla 5: Proporción de pacientes tratados con una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida que respondieron al tratamiento, por grupo de tratamiento y fase: ciclo 1**

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
<b>Variable primaria</b>			
Respuesta completa Fase tardía <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
<b>Variables secundarias principales</b>			
Respuesta completa Fase aguda <sup>‡</sup> Fase global <sup>§</sup>	88,4 74,3	85,0 66,6	0,047 0,001
Sin emesis Fase aguda Fase tardía Fase global	90,9 81,8 79,8	87,3 75,6 72,1	0,025 0,004 <0,001
Sin náuseas significativas Fase aguda Fase tardía Fase global	87,3 76,9 74,6	87,9 71,3 69,1	N.S. 0,014 0,020

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

<sup>‡</sup>Fase aguda: de 0 a 24 horas tras el régimen de una antraciclina y ciclofosfamida.

<sup>†</sup>Fase tardía: de 25 a 120 horas tras el régimen de una antraciclina y ciclofosfamida.

<sup>§</sup>Global: de 0 a 120 horas tras el régimen de una antraciclina y ciclofosfamida.

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Akynzeo en todos los grupos de la población pediátrica en prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica altamente emetógena basada en cisplatino y moderadamente emetógena (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 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  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 5 horas. Hubo un aumento supra-proporcional en los parámetros de la  $C_{m\acute{a}x}$  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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de netupitant fue de  $486 \pm 268$  ng/ml (media  $\pm$  DE), la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 5,25 horas y el AUC fue de  $15032 \pm 6858$  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  $C_{m\acute{a}x}$ , 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) medias de palonosetrón y el área 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  $\mu$ g/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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de palonosetrón fue de  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (media  $\pm$  DE) y el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de  $5,1 \pm 1,7$  horas. En las mujeres ( $n = 18$ ), el AUC media fue un 35 % mayor y la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  fue de  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml y el  $T_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

#### *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<sub>3</sub> 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  $37 \pm 12$  horas (media  $\pm$  DE), y en los pacientes oncológicos, la  $t_{1/2}$  fue de  $48 \pm 19$  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  $160 \pm 35$  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 ( $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-t}$  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 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  $\geq 9$  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 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 posnatal. Se observó un aumento de la incidencia de anomalías fetales posicionales en las extremidades delanteras y posteriores, esternebas 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

#### Contenido de las cápsulas duras

##### *Comprimidos de netupitant*

Celulosa microcristalina (E460)  
Ésteres de sacarosa y ácido láurico  
Povidona K-30  
Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal hidratada  
Fumarato de estearil sódico  
Estearato de magnesio

##### *Cápsulas blandas de palonosetrón*

#### Contenido de las cápsulas blandas

Monocaprilato/monocaproato de glicerina (tipo I)  
Glicerina  
Oleato de poliglicerol  
Agua purificada  
Butilhidroxianisol (E320)

#### Cuerpo de las cápsulas blandas

Gelatina  
Glicerina  
Sorbitol (E420)  
1,4 sorbitán  
Dióxido de titanio (E171)

#### Cuerpo de las cápsulas duras

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

*Tinta de impresión*  
Goma laca (parcialmente esterificada)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol (E1520)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio/aluminio.

Tamaño de envase de una cápsula dura o 4 x 1 cápsulas duras en blísteres unidos perforados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/001  
EU/1/15/1001/002

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

Fecha de la primera autorización: 27/mayo/2015  
Fecha de la última renovación: 9/enero/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant (como clorhidrato de cloruro), lo que corresponde a 197,5 mg de netupitant, y 0,25 mg de palonosetrón (como hidrocloreto).

Tras la reconstitución y dilución, 1 ml de solución contiene 4,7 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 3,95 mg de netupitant, y 0,005 mg de palonosetrón.

### Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene aproximadamente 24,8 mg de sodio.

Si se reconstituye y diluye con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución final contiene aproximadamente 202 mg de sodio.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo amorfo de color blanco a blanquecino.

## 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

La dosis recomendada es de 235 mg/0,25 mg (el contenido de un vial de polvo, reconstituido y diluido) administrada como una perfusión de 30 minutos, que se iniciará aproximadamente 30 minutos antes de comenzar cada ciclo de quimioterapia (ver sección 6.6).

Al final de la perfusión, se debe irrigar la vía de perfusión con la misma solución vehículo para garantizar la administración completa del medicamento.

Se debe reducir la dosis recomendada de dexametasona oral en un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con la combinación de fosnetupitant e hidrocloreto de palonosetrón (ver sección 4.5 y el esquema de administración de los estudios clínicos en la sección 5.1).

## 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 de pacientes.

### *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 la combinación de fosnetupitant e hidrocloreuro de palonosetrón 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  $\geq 9$  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, este medicamento se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Akynzeo polvo para concentrado para solución para perfusión en niños de 1 mes hasta menos de 18 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa. La administración intravenosa se lleva a cabo preferiblemente mediante una perfusión intravenosa continua a lo largo de 30 minutos (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **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).

## **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 (ver sección 4.8).

### Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> 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 4.8).

### Prolongación del intervalo QT

Se realizó un estudio de ECG en voluntarios adultos sanos de ambos sexos con 200 mg o 600 mg de netupitant administrados por vía oral en combinación con 0,5 mg 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 QTcI 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 la combinación de netupitant e hidrocloreuro de palonosetrón contiene un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, 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 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 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.

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 (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

Este medicamento contiene aproximadamente 24,8 mg de sodio por vial, equivalente al 1,24 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Si se reconstituye y diluye con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución final contiene aproximadamente 202 mg de sodio por dosis, equivalente al 10,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Interacciones farmacocinéticas

Cuando fosnetupitant se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en netupitant. Tras la administración intravenosa de fosnetupitant, es probable que ocurran interacciones con otros medicamentos con principios activos que interactúan con netupitant oral. La siguiente información procede de estudios realizados con netupitant oral y estudios realizados con fosnetupitant intravenoso.

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 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 oral de 300 mg de netupitant o de una dosis única intravenosa de 235 mg de fosnetupitant 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  $AUC_{84-\infty}$  (día 4) de dexametasona aumentó 2,4 veces con la administración conjunta de 300 mg de netupitant o de 235 mg de fosnetupitant. 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 la combinación de fosnetupitant e hidroclicloruro de palonosetrón (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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón. No se observó ningún efecto consistente con ciclofosfamida tras la administración junto con netupitant.

#### *Anticonceptivos orales*

Las cápsulas de netupitant/palonosetrón, cuando se administraron con una dosis única oral de 60 µg de etinilestradiol y 300 µg de levonorgestrel, no tuvieron ningún efecto significativo en el AUC de etinilestradiol y aumentaron 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 administrado por vía oral. 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 la combinación de netupitant e hidroclicloruro de palonosetrón.

## Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], como venlafaxina o duloxetina) (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. Además, este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciben sustancias activas concomitantes orales con estrecho margen terapéutico que se metabolizan 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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón administradas por vía oral aumentó 1,8 veces el AUC y 1,3 veces la C<sub>máx</sub> 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 administrado por vía oral solo redujo 5,2 veces el AUC y 2,6 veces la C<sub>máx</sub> 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 fosnetupitant/palonosetrón polvo para concentrado para solución para perfusión 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 fosnetupitant, netupitant y sus metabolitos inhiban el transportador de eflujo BCRP y, si ocurre, la relevancia clínica es mínima.

Los datos *in vitro* muestran que fosnetupitant inhibe UGT2B7/UGT2B15 y netupitant inhibe UGT2B7. No se ha establecido la magnitud de dicho efecto en el ámbito clínico. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren netupitant y fosnetupitant 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<sub>máx</sub> 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 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.

## Interacciones farmacodinámicas

Akynzeo contiene palonosetrón, un antagonista de los receptores de 5-HT<sub>3</sub>, que puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice de forma



concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, entre otros: levofloxacino, amitriptilina, alfuzosina, azitromicina y trióxido de arsénio (ver sección 4.4).

Además, se recomienda precaución en caso de utilizar fosnetupitant/palonosetrón de forma concomitante con medicamentos que se sabe que inducen hipopotasemia, como ampicilina, albuterol, terbutalina, furosemida y tiazidas, o medicamentos que se sabe que inducen bradicardia, como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem, digitálicos y antiarrítmicos.

#### **4.6 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 fosnetupitant/palonosetrón polvo para concentrado para solución para perfusión. 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

###### *Fosnetupitant*

No hay datos relativos al uso de fosnetupitant ni 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 (ver sección 4.3).

##### Lactancia

Se desconoce si palonosetrón o netupitant se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Akynzeo no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento y durante 1 mes tras la última dosis.

##### Fertilidad

###### *Fosnetupitant*

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.

## 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

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia.

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10\ 000$ )

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

**Tabla 1: Reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<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	Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio	Psicosis aguda
			Alteración del estado de ánimo
			Trastorno del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareo	Hipoestesia
			Somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>			Conjuntivitis
			Visión borrosa
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo	Tinnitus
<i>Trastornos cardiacos</i>		Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Arritmia
		Miocardiópatía	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado
		Trastorno de la conducción	Bloqueo de rama izquierda
		Taquicardia	Bloqueo de rama derecha
			Insuficiencia mitral
			Isquemia miocárdica
			Extrasístoles ventriculares
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión	Sofocos
			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento	Distensión abdominal	Boca seca
		Dolor abdominal	Disfagia
		Diarrea	Eructos
		Dispepsia	Hemorroides
		Flatulencia	Lengua saburral
		Náuseas	Vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia	Eritema
		Urticaria	Prurito
			Erupción cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Dolor de espalda
			Dolor de extremidades

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga	Astenia	Sensación de calor
			Dolor torácico no cardiaco
			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	Aumento de la creatina fosfocinasa MB en sangre
		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Aumento de la urea en sangre
			Depresión del segmento ST en el electrocardiograma
			Anomalía del segmento ST-T en el electrocardiograma
			Aumento de la mioglobina en sangre
			Aumento del recuento de neutrófilos
			Aumento de la troponina

Los datos poscomercialización indican que el perfil de reacciones adversas es por lo general similar al observado en los ensayos clínicos.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Netupitant:*

No se atribuyen reacciones adversas frecuentes a netupitant, el nuevo componente de la combinación fija.

##### *Palonosetrón:*

Se han notificado, en asociación con 0,75 mg de palonosetrón, casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

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 la combinación de netupitant e hidrocloreto de palonosetrón. Todas estas reacciones fueron poco frecuentes.

Se han notificado casos muy raros de anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque del uso poscomercialización de palonosetrón intravenoso. Los signos pueden incluir urticaria, picor, angioedema, tensión arterial baja, opresión de garganta, opresión de tórax, disnea y pérdida de conocimiento.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico con palonosetrón solo. Los signos pueden incluir temblor, agitación, sudoración, movimientos mioclónicos, hipertensión y fiebre.

El perfil de seguridad de Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión fue similar al observado con Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Según la experiencia en sujetos sanos expuestos a 600 mg de netupitant oral en combinación con 1,50 mg de palonosetrón, los posibles síntomas agudos de una sobredosis son cefalea, mareos, estreñimiento, ansiedad, palpitaciones, euforia y dolor en las piernas. 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-HT<sub>3</sub>); código ATC: A04AA55

#### Mecanismo de acción

Netupitant es un antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana.

Fosnetupitant es el profármaco de netupitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en netupitant (ver sección 5.2).

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 (NK<sub>1</sub>) 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 NK<sub>1</sub> 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.

#### *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/m<sup>2</sup>). 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 2 siguiente.

**Tabla 2: 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

La variable primaria 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 3 siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

**Tabla 3: 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
Variable primaria			
Respuesta completa			
Fase global <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Variables secundarias principales			
Respuesta completa			
Fase aguda <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Fase tardía <sup>†</sup>	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

<sup>‡</sup>Fase aguda: de 0 a 24 horas tras el tratamiento con cisplatino.

<sup>†</sup>Fase tardía: de 25 a 120 horas tras el tratamiento con cisplatino.

<sup>§</sup>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.

**Tabla 4: 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

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 (Akynzeo 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 epirubicina (32,0 %).

La variable primaria 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 5 siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

**Tabla 5: Proporción de pacientes tratados con una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida que respondieron al tratamiento, por grupo de tratamiento y fase: ciclo 1**

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
Variable primaria			
Respuesta completa Fase tardía <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Variables secundarias principales			
Respuesta completa Fase aguda <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Fase global <sup>§</sup>	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

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
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.

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Akynzeo en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia, de acuerdo con la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **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  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 5 horas. Hubo un aumento supra-proporcional en los parámetros de la  $C_{m\acute{a}x}$  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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de netupitant fue de  $486 \pm 268$  ng/ml (media  $\pm$  DE), la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 5,25 horas y el AUC fue de  $15032 \pm 6858$  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  $C_{m\acute{a}x}$ , 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  $C_{m\acute{a}x}$  de netupitant aumentaron 1,1 veces y 1,2 veces, respectivamente, después de una comida rica en grasas.



### Fosnetupitant

Tras la administración de una única dosis de Akynzeo, administrada como una perfusión de 30 minutos a sujetos sanos y a pacientes oncológicos, fosnetupitant alcanzó una  $C_{\text{máx}}$  al final de la perfusión con una semivida terminal aparente menor de 1 hora. En el plazo de 30 minutos tras finalizar la perfusión, la concentración de fosnetupitant disminuyó a menos de un 1 % de la  $C_{\text{máx}}$ . Los parámetros farmacocinéticos de netupitant y palonosetrón fueron similares a los observados tras la administración de Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras.

**Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos (media y CV %) tras la administración de una única dosis de Akynzeo polvo para concentrado para solución para perfusión en voluntarios sanos (VS) y pacientes oncológicos (PO)**

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetrón <sup>2</sup>
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	VS	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacientes	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{\text{máx}}^1$ (h)	VS	0,5 (0,25-0,5)	0,5 (0,5-0,4)	0,55
	Pacientes	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,5-4)	0,6 (0,5-6)
AUC (ng*h/ml)	VS	2938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Pacientes	1401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	VS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacientes	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> mediana (mín-máx); <sup>2</sup> bolo IV en VS

La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de fosnetupitant fueron menores en los pacientes que en los sujetos sanos, aunque las exposiciones sistémicas a netupitant fueron comparables.

En los sujetos sanos, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica de fosnetupitant al aumentar la dosis de fosnetupitant de 17,6 a 353 mg.

### 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 ( $C_{\text{máx}}$ ) medias de palonosetrón y el área 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 %.

#### Fosnetupitant

El volumen de distribución ( $V_z$ ) medio  $\pm$  DE de fosnetupitant en los sujetos sanos y en los pacientes fue de  $124 \pm 76$  l y de  $296 \pm 535$  l, respectivamente. La unión de fosnetupitant a las proteínas

plasmáticas humanas fue del 92 % a 1 micromolar y del 95 % a 10 micromolares. La fracción libre estaba en el rango del 5 al 8 %.

#### *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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

##### *Fosnetupitant*

*In vivo*, fosnetupitant se convierte rápidamente en netupitant por hidrólisis metabólica. En los pacientes que recibieron Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión por vía intravenosa, la exposición a netupitant fue 17 veces la exposición a fosnetupitant, como determina la razón del AUC. Los metabolitos M1, M2 y M3 de netupitant se generaron rápidamente a partir de netupitant liberado. En los pacientes, las exposiciones a los metabolitos M1, M2 y M3 fueron un 32 %, un 21 % y un 28 % la exposición a netupitant, como determina la razón del AUC. La mediana del  $t_{m\acute{a}x}$  para M1, M2 y M3 fue de 12, 2 y 12 horas, respectivamente.

##### *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<sub>3</sub> 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.

##### *Fosnetupitant*

Tras la administración intravenosa de Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, las concentraciones plasmáticas de fosnetupitant disminuyeron de acuerdo con un perfil biexponencial. Treinta minutos después de finalizar la perfusión, la concentración plasmática media de fosnetupitant era menor del 1 % de la  $C_{\text{máx}}$ .

#### *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  $37 \pm 12$  horas (media  $\pm$  DE), y en los pacientes oncológicos, la  $t_{1/2}$  fue de  $48 \pm 19$  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  $160 \pm 35$  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 ( $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-t}$  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 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  $\geq 9$  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 ( $CL_{\text{CR}}$ ) 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 preclínicos a 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 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 posnatal. 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.

#### Fosnetupitant

La administración intravenosa diaria de fosnetupitant en ratas (a dosis 3 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia) durante el periodo de organogénesis produjo un retraso en la osificación del pubis. No se observaron efectos en el desarrollo embriofetal con la administración diaria de hasta 13 mg/kg de fosnetupitant en ratas (2 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia). Debido a la exposición sistémica limitada a fosnetupitant en ratas preñadas, no es posible proporcionar una comparación basada en el AUC de la exposición de fosnetupitant en ratas y en seres humanos. Se observó un aumento en el número de resorciones con la administración intravenosa diaria de fosnetupitant a dosis de 6 mg/kg/día y

superiores en conejos (9 veces el AUC en seres humanos para fosnetupitant y 0,4 veces el AUC en humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia) durante el periodo de organogénesis. No se observaron efectos en conejos a la dosis de 3 mg/kg/día (5,4 veces el AUC en seres humanos para fosnetupitant y 0,4 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia). La administración intravenosa diaria de 39 mg/kg de fosnetupitant en ratas (3 veces el AUC para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia) durante el periodo de organogénesis a través de la lactancia produjo pesos corporales inferiores en las crías al nacer hasta la edad madura, y un retraso en el desarrollo físico (desprendimiento del pabellón auricular, apertura de los ojos y separación del prepucio). Estos efectos se asociaron a la toxicidad materna (menor ganancia de peso y menor consumo de alimentos). No ocurrió ningún efecto en las crías o madres a dosis de 13 mg/kg/día (2 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia).

### Fosnetupitant-palonosetrón combinados

Administración intravenosa e intraarterial en conejos: en cuanto a los signos clínicos, se observó un eritema de muy ligero a leve. No se observaron cambios en el examen microscópico.

Administración paravenosa (una vía no indicada en el uso clínico/aplicación errónea) en conejos: en cuanto a los signos clínicos, se observó un eritema de muy ligero a leve y un edema muy ligero. En el examen microscópico, se notificaron inflamación crónica (de leve a moderada) e hiperplasia epidérmica (de mínima a leve) de la dermis.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol

Edetato disódico (E386)

Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (E507) (1 M para ajustar el pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Akynzeo polvo para concentrado para solución para perfusión es incompatible con soluciones que contienen cationes divalentes (p. ej.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), incluidas las soluciones de Hartman y de lactato de Ringer.

No se debe perfundir Akynzeo polvo para concentrado para solución para perfusión simultáneamente o mezclado con otras sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos, salvo que se haya demostrado su compatibilidad. Si se va a utilizar la misma vía intravenosa para perfundir a continuación varios medicamentos diferentes, se debe irrigar la vía antes y después de la perfusión de Akynzeo con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

Conservar la solución reconstituida y diluida por debajo de 25 °C.

El medicamento se debe diluir inmediatamente tras la reconstitución. Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica durante el uso tras la reconstitución y dilución durante 24 horas a 25 °C.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de 50 ml unidosis, con tapón de goma de 20 mm y cápsula de cierre de aluminio de 20 mm.

Envase de 1 vial.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, Akynzeo se debe reconstituir y después diluir.

#### Preparación de Akynzeo

Paso 1	Inyecte de forma aséptica 20 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en el vial. Asegúrese de que se añade al vial el disolvente a lo largo de la pared del vial y no en forma de chorro a fin de prevenir la formación de espuma. Mueva el vial suavemente durante 3 minutos. Se debe disolver el polvo antes de diluir la solución en la bolsa de perfusión.
Paso 2	Prepare de forma aséptica un vial o una bolsa de perfusión que contenga 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
Paso 3	Tras la reconstitución, se debe diluir inmediatamente (de acuerdo con el paso 1). Extraiga de forma aséptica todo el volumen de solución reconstituida del vial de AKYNZEO y transféralo al vial o la bolsa de perfusión que contiene 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener un volumen total de 50 ml.
Paso 4	Invierta el vial o la bolsa suavemente hasta su completa disolución.
Paso 5	Antes de la administración, inspeccione la solución diluida final por si presenta partículas o un cambio de color. Deseche el vial o la bolsa si se observan partículas o un cambio de color.

Akynzeo no se debe mezclar ni reconstituir con soluciones cuya compatibilidad física y química no se haya establecido (ver sección 6.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/003

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

Fecha de la primera autorización: 27/mayo/2015

Fecha de la última renovación: 9/enero/2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 20 ml contiene 235 mg de fosnetupitant (como clorhidrato de cloruro), lo que corresponde a 197,5 mg de netupitant, y 0,25 mg de palonosetrón (como hidrocloreto).

Cada ml de concentrado para solución contiene 11,75 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 9,87 mg de netupitant, y 0,0125 mg de palonosetrón.

Tras la dilución, 1 ml de solución contiene 4,7 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 3,95 mg de netupitant, y 0,005 mg de palonosetrón.

### Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene aproximadamente 24,4 mg de sodio.

Si se diluye con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución final contiene aproximadamente 202 mg de sodio.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente y de incolora a ligeramente amarilla.

## 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

La dosis recomendada es de 235 mg/0,25 mg (el contenido de un vial de concentrado, diluido) administrada como una perfusión de 30 minutos, que se iniciará aproximadamente 30 minutos antes de comenzar cada ciclo de quimioterapia (ver sección 6.6).

Al final de la perfusión, se debe irrigar la vía de perfusión con la misma solución vehículo para garantizar la administración completa del medicamento.

Se debe reducir la dosis recomendada de dexametasona oral en un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con la combinación de fosnetupitant e hidrocloreto de palonosetrón (ver sección 4.5 y el esquema de administración de los estudios clínicos en la sección 5.1).



## 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 de pacientes.

### *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 la combinación de fosnetupitant e hidrocloreuro de palonosetrón 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  $\geq 9$  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, este medicamento se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Akynzeo en niños de 1 mes hasta menos de 18 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa. La administración intravenosa se lleva a cabo preferiblemente mediante una perfusión intravenosa continua a lo largo de 30 minutos (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **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).

## **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 (ver sección 4.8).

### Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> 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 4.8).

#### Prolongación del intervalo QT

Se realizó un estudio de ECG en voluntarios adultos sanos de ambos sexos con 200 mg o 600 mg de netupitant administrados por vía oral en combinación con 0,5 mg 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 QTcI 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 la combinación de netupitant e hidrocloreuro de palonosetrón contiene un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, 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 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 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.

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 (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

Este medicamento contiene aproximadamente 24,4 mg de sodio por vial, equivalente al 1,22 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Si se diluye con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución final contiene aproximadamente 202 mg de sodio por dosis, equivalente al 10,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Interacciones farmacocinéticas

Cuando fosnetupitant se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en netupitant. Tras la administración intravenosa de fosnetupitant, es probable que ocurran interacciones con otros medicamentos con principios activos que interactúan con netupitant oral. La siguiente información procede de estudios realizados con netupitant oral y estudios realizados con fosnetupitant intravenoso.

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 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 oral de 300 mg de netupitant o de una dosis única intravenosa de 235 mg de fosnetupitant 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  $AUC_{84-\infty}$  (día 4) de dexametasona aumentó 2,4 veces con la administración conjunta de 300 mg de netupitant o de 235 mg de fosnetupitant. 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 la combinación de fosnetupitant e hidroclicloruro de palonosetrón (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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón. No se observó ningún efecto consistente con ciclofosfamida tras la administración junto con netupitant.

#### *Anticonceptivos orales*

Las cápsulas de netupitant/palonosetrón, cuando se administraron con una dosis única oral de 60 µg de etinilestradiol y 300 µg de levonorgestrel, no tuvieron ningún efecto significativo en el AUC de etinilestradiol y aumentaron 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 administrado por vía oral. 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 la combinación de netupitant e hidroclicloruro de palonosetrón.

### Medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], como venlafaxina o duloxetina) (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. Además, este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciben sustancias activas concomitantes orales con estrecho margen terapéutico que se metabolizan 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 las cápsulas de netupitant/palonosetrón administradas por vía oral aumentó 1,8 veces el AUC y 1,3 veces la C<sub>máx</sub> 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 administrado por vía oral solo redujo 5,2 veces el AUC y 2,6 veces la C<sub>máx</sub> 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 fosnetupitant/palonosetrón concentrado para solución para perfusión 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 fosnetupitant, netupitant y sus metabolitos inhiban el transportador de eflujo BCRP y, si ocurre, la relevancia clínica es mínima.

Los datos *in vitro* muestran que fosnetupitant inhibe UGT2B7/UGT2B15 y netupitant inhibe UGT2B7. No se ha establecido la magnitud de dicho efecto en el ámbito clínico. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren netupitant y fosnetupitant 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<sub>máx</sub> 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 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.

### Interacciones farmacodinámicas

Akynzeo contiene palonosetrón, un antagonista de los receptores de 5-HT<sub>3</sub>, que puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice de forma

concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, entre otros: levofloxacino, amitriptilina, alfuzosina, azitromicina y trióxido de arsénio (ver sección 4.4).

Además, se recomienda precaución en caso de utilizar fosnetupitant/palonosetrón de forma concomitante con medicamentos que se sabe que inducen hipopotasemia, como ampicilina, albuterol, terbutalina, furosemida y tiazidas, o medicamentos que se sabe que inducen bradicardia, como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem, digitálicos y antiarrítmicos.

#### **4.6 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 fosnetupitant/palonosetrón concentrado para solución para perfusión. 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

###### *Fosnetupitant*

No hay datos relativos al uso de fosnetupitant ni 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 (ver sección 4.3).

##### Lactancia

Se desconoce si palonosetrón o netupitant se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Akynzeo no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento y durante 1 mes tras la última dosis.

##### Fertilidad

###### *Fosnetupitant*

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.

## 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

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia.

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10\ 000$ )

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

**Tabla 1: Reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<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	Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio	Psicosis aguda
			Alteración del estado de ánimo
			Trastorno del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareo	Hipoestesia
			Somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>			Conjuntivitis
			Visión borrosa
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo	Tinitus
<i>Trastornos cardiacos</i>		Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Arritmia
		Miocardiopatía	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado
		Trastorno de la conducción	Bloqueo de rama izquierda
		Taquicardia	Bloqueo de rama derecha
			Insuficiencia mitral
			Isquemia miocárdica
			Extrasístoles ventriculares
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión	Sofocos
			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento	Distensión abdominal	Boca seca
		Dolor abdominal	Disfagia
		Diarrea	Eructos
		Dispepsia	Hemorroides
		Flatulencia	Lengua saburral
		Náuseas	Vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia	Eritema
		Urticaria	Prurito
			Erupción cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Dolor de espalda
			Dolor de extremidades

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<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	Aumento de la creatina fosfocinasa MB en sangre
		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Aumento de la urea en sangre
			Depresión del segmento ST en el electrocardiograma
			Anomalía del segmento ST-T en el electrocardiograma
			Aumento de la mioglobina en sangre
			Aumento del recuento de neutrófilos
			Aumento de la troponina

Los datos poscomercialización indican que el perfil de reacciones adversas es por lo general similar al observado en los ensayos clínicos.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Netupitant:*

No se atribuyen reacciones adversas frecuentes a netupitant, el nuevo componente de la combinación fija.

##### *Palonosetrón:*

Se han notificado, en asociación con 0,75 mg de palonosetrón, casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

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 la combinación de netupitant e hidrocloreuro de palonosetrón. Todas estas reacciones fueron poco frecuentes.

Se han notificado casos muy raros de anafilaxia, reacciones anafilácticas/anafilactoides y choque del uso poscomercialización de palonosetrón intravenoso. Los signos pueden incluir urticaria, picor, angioedema, tensión arterial baja, opresión de garganta, opresión de tórax, disnea y pérdida de conocimiento.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico con palonosetrón solo. Los signos pueden incluir temblor, agitación, sudoración, movimientos mioclónicos, hipertensión y fiebre.

El perfil de seguridad de Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión fue similar al observado con Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras.



## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Según la experiencia en sujetos sanos expuestos a 600 mg de netupitant oral en combinación con 1,50 mg de palonosetrón, los posibles síntomas agudos de una sobredosis son cefalea, mareos, estreñimiento, ansiedad, palpitaciones, euforia y dolor en las piernas. 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-HT<sub>3</sub>); código ATC: A04AA55

#### Mecanismo de acción

Netupitant es un antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana.

Fosnetupitant es el profármaco de netupitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en netupitant (ver sección 5.2).

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 (NK<sub>1</sub>) 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 NK<sub>1</sub> 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.

#### *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/m<sup>2</sup>). 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 2 siguiente.

**Tabla 2: 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

La variable primaria 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 3 siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

**Tabla 3: 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
Variable primaria			
Respuesta completa			
Fase global <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Variables secundarias principales			
Respuesta completa			
Fase aguda <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Fase tardía <sup>†</sup>	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

<sup>‡</sup>Fase aguda: de 0 a 24 horas tras el tratamiento con cisplatino.

<sup>†</sup>Fase tardía: de 25 a 120 horas tras el tratamiento con cisplatino.

<sup>§</sup>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.

**Tabla 4: 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

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 (Akynzeo 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 epirubicina (32,0 %).

La variable primaria 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 5 siguiente se muestra un resumen de los resultados clave de este estudio.

**Tabla 5: Proporción de pacientes tratados con una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida que respondieron al tratamiento, por grupo de tratamiento y fase: ciclo 1**

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
Variable primaria			
Respuesta completa Fase tardía <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Variables secundarias principales			
Respuesta completa Fase aguda <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Fase global <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Sin emesis			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardía	81,8	75,6	0,004

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
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.

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Akynzeo en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia, de acuerdo con la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **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  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 5 horas. Hubo un aumento supra-proporcional en los parámetros de la  $C_{m\acute{a}x}$  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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de netupitant fue de  $486 \pm 268$  ng/ml (media  $\pm$  DE), la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 5,25 horas y el AUC fue de  $15032 \pm 6858$  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  $C_{m\acute{a}x}$ , un aumento de 1,02 veces en el AUC y un aumento de 1,36 veces en la semivida.

El AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>máx</sub> de netupitant aumentaron 1,1 veces y 1,2 veces, respectivamente, después de una comida rica en grasas.

#### *Fosnetupitant*

Tras la administración de una única dosis de Akynzeo, administrada como una perfusión de 30 minutos a sujetos sanos y a pacientes oncológicos, fosnetupitant alcanzó una C<sub>máx</sub> al final de la perfusión con una semivida terminal aparente menor de 1 hora. En el plazo de 30 minutos tras finalizar la perfusión, la concentración de fosnetupitant disminuyó a menos de un 1 % de la C<sub>máx</sub>. Los parámetros farmacocinéticos de netupitant y palonosetrón fueron similares a los observados tras la administración de Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras.

**Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos (media y CV %) tras la administración de una única dosis de Akynzeo concentrado para solución para perfusión en voluntarios sanos (VS) y pacientes oncológicos (PO)**

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetrón <sup>2</sup>
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	VS	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacientes	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t <sub>máx</sub> <sup>1</sup> (h)	VS	0,5 (0,25-0,5)	0,5 (0,5-0,4)	0,55
	Pacientes	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,5-4)	0,6 (0,5-6)
AUC (ng*h/ml)	VS	2938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Pacientes	1401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
t <sub>1/2</sub> (h)	VS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacientes	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> mediana (mín-máx); <sup>2</sup> bolo IV en VS

La C<sub>máx</sub> y el AUC de fosnetupitant fueron menores en los pacientes que en los sujetos sanos, aunque las exposiciones sistémicas a netupitant fueron comparables.

En los sujetos sanos, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica de fosnetupitant al aumentar la dosis de fosnetupitant de 17,6 a 353 mg.

#### *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<sub>máx</sub>) medias de palonosetrón y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC<sub>0-∞</sub>) 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<sub>máx</sub>) de palonosetrón fue de 0,81 ± 1,66 ng/ml (media ± DE) y el tiempo hasta la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) fue de 5,1 ± 1,7 horas. En las mujeres (n = 18), el AUC media fue un 35 % mayor y la C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> fue de 0,93 ± 0,34 ng/ml y el T<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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 %.

##### *Fosnetupitant*

El volumen de distribución ( $V_z$ ) medio  $\pm$  DE de fosnetupitant en los sujetos sanos y en los pacientes fue de  $124 \pm 76$  l y de  $296 \pm 535$  l, respectivamente. La unión de fosnetupitant a las proteínas plasmáticas humanas fue del 92 % a 1 micromolar y del 95 % a 10 micromolares. La fracción libre estaba en el rango del 5 al 8 %.

#### *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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

##### *Fosnetupitant*

*In vivo*, fosnetupitant se convierte rápidamente en netupitant por hidrólisis metabólica. En los pacientes que recibieron Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión por vía intravenosa, la exposición a netupitant fue 17 veces la exposición a fosnetupitant, como determina la razón del AUC. Los metabolitos M1, M2 y M3 de netupitant se generaron rápidamente a partir de netupitant liberado. En los pacientes, las exposiciones a los metabolitos M1, M2 y M3 fueron un 32 %, un 21 % y un 28 % la exposición a netupitant, como determina la razón del AUC. La mediana del  $t_{m\acute{a}x}$  para M1, M2 y M3 fue de 12, 2 y 12 horas, respectivamente.

##### *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<sub>3</sub> 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.

### *Fosnetupitant*

Tras la administración intravenosa de Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión, las concentraciones plasmáticas de fosnetupitant disminuyeron de acuerdo con un perfil biexponencial. Treinta minutos después de finalizar la perfusión, la concentración plasmática media de fosnetupitant era menor del 1 % de la  $C_{m\acute{a}x}$ .

### *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  $37 \pm 12$  horas (media  $\pm$  DE), y en los pacientes oncológicos, la  $t_{1/2}$  fue de  $48 \pm 19$  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  $160 \pm 35$  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 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  $\geq 9$  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 preclínicos a 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 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 posnatal. 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.

#### Fosnetupitant

La administración intravenosa diaria de fosnetupitant en ratas (a dosis 3 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia) durante el periodo de organogénesis produjo un retraso en la osificación del pubis. No se observaron efectos en el desarrollo embriofetal con la administración diaria de hasta 13 mg/kg de fosnetupitant en ratas (2 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia). Debido a la exposición sistémica limitada a fosnetupitant en ratas preñadas, no es posible proporcionar una comparación basada en el AUC de la



exposición de fosnetupitant en ratas y en seres humanos. Se observó un aumento en el número de resorciones con la administración intravenosa diaria de fosnetupitant a dosis de 6 mg/kg/día y superiores en conejos (9 veces el AUC en seres humanos para fosnetupitant y 0,4 veces el AUC en humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia) durante el periodo de organogénesis. No se observaron efectos en conejos a la dosis de 3 mg/kg/día (5,4 veces el AUC en seres humanos para fosnetupitant y 0,4 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia). La administración intravenosa diaria de 39 mg/kg de fosnetupitant en ratas (3 veces el AUC para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia) durante el periodo de organogénesis a través de la lactancia produjo pesos corporales inferiores en las crías al nacer hasta la edad madura, y un retraso en el desarrollo físico (desprendimiento del pabellón auricular, apertura de los ojos y separación del prepucio). Estos efectos se asociaron a la toxicidad materna (menor ganancia de peso y menor consumo de alimentos). No ocurrió ningún efecto en las crías o madres a dosis de 13 mg/kg/día (2 veces el AUC en seres humanos para netupitant a la dosis única recomendada que se administra en cada ciclo de quimioterapia).

### Fosnetupitant-palonosetrón combinados

Administración intravenosa e intraarterial en conejos: en cuanto a los signos clínicos, se observó un eritema de muy ligero a leve. No se observaron cambios en el examen microscópico.

Administración paravenosa (una vía no indicada en el uso clínico/aplicación errónea) en conejos: en cuanto a los signos clínicos, se observó un eritema de muy ligero a leve y un edema muy ligero. En el examen microscópico, se notificaron inflamación crónica (de leve a moderada) e hiperplasia epidérmica (de mínima a leve) de la dermis.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol

Edetato disódico (E386)

Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (E507) (1 M para ajustar el pH)

Agua

### **6.2 Incompatibilidades**

Akynzeo concentrado para solución para perfusión es incompatible con soluciones que contienen cationes divalentes (p. ej.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), incluidas las soluciones de Hartman y de lactato de Ringer.

No se debe perfundir Akynzeo concentrado para solución para perfusión simultáneamente o mezclado con otras sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos, salvo que se haya demostrado su compatibilidad. Si se va a utilizar la misma vía intravenosa para perfundir a continuación varios medicamentos diferentes, se debe irrigar la vía antes y después de la perfusión de Akynzeo con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Conservar la solución diluida por debajo de 25 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica durante el uso tras la dilución durante 24 horas a 25 °C.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de 20 ml unidosis, con tapón de goma de 20 mm y cápsula de cierre de aluminio de 20 mm.

Envase de 1 vial.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, Akynzeo se debe diluir.

##### Preparación de Akynzeo

Paso 1	Prepare de forma aséptica un vial o una bolsa para perfusión que contenga 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
Paso 2	1. Extraiga de forma aséptica todo el volumen de concentrado del vial de AKYNZEO y transféralo al vial o la bolsa de perfusión que contiene 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener un volumen total de 50 ml.
Paso 3	Antes de la administración, inspeccione la solución diluida final por si presenta partículas o un cambio de color. Deseche el vial o la bolsa si se observan partículas o un cambio de color.

Akynzeo no se debe mezclar ni diluir con soluciones cuya compatibilidad física y química no se haya establecido (ver sección 6.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

### 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1001/004

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

Fecha de la primera autorización: 27/mayo/2015

Fecha de la última renovación: 9/enero/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown,  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras  
netupitant/palonosetrón

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 300 miligramos de netupitant y 0,5 miligramos de palonosetrón (como hidrocloreuro).

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa y sorbitol (E420). Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

1 cápsula dura

4 x 1 cápsulas duras

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown, Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/001 1 cápsula dura  
EU/1/15/1001/002 4 x 1 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

akynzeo

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras  
netupitant/palonosetrón

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
fosnetupitant/palonosetrón

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant (como clorhidrato de cloruro), lo que corresponde a 197,5 mg de netupitant, y 0,25 mg de palonosetrón (como hidrocloreto).

Tras la reconstitución y dilución, 1 ml de solución contiene 4,7 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 3,95 mg de netupitant, y 0,005 mg de palonosetrón.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol, edetato disódico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.  
Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa tras la reconstitución y dilución.  
Únicamente un solo uso.

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.  
Tras la reconstitución y dilución: 24 horas por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

### **VIAL**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
fosnetupitant/palonosetrón

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant (como clorhidrato de cloruro), lo que corresponde a 197,5 mg de netupitant, y 0,25 mg de palonosetrón (como hidrocloreto).

Tras la reconstitución y dilución, 1 ml de solución contiene 4,7 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 3,95 mg de netupitant, y 0,005 mg de palonosetrón.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene manitol, edetato disódico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía IV tras la reconstitución y dilución.  
Únicamente un solo uso.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.  
Tras la reconstitución y dilución: 24 horas por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión  
fosnetupitant/palonosetrón

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial de 20 ml contiene 235 mg de fosnetupitant (como clorhidrato de cloruro), lo que corresponde a 197,5 mg de netupitant, y 0,25 mg de palonosetrón (como hidrocloreto).  
Cada ml de concentrado para solución contiene 11,75 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 9,87 mg de netupitant, y 0,0125 mg de palonosetrón.

Tras la dilución, 1 ml de solución contiene 4,7 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 3,95 mg de netupitant, y 0,005 mg de palonosetrón.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene manitol, edetato disódico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

1 vial

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa tras la dilución.  
Únicamente un solo uso.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.  
Tras la dilución: 24 horas por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.



**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

### **VIAL**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión  
fosnetupitant/palonosetrón

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial de 20 ml contiene 235 mg de fosnetupitant (como clorhidrato de cloruro), lo que corresponde a 197,5 mg de netupitant, y 0,25 mg de palonosetrón (como hidrocloreto).  
Cada ml de concentrado para solución contiene 11,75 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 9,87 mg de netupitant, y 0,0125 mg de palonosetrón.

Tras la dilución, 1 ml de solución contiene 4,7 mg de fosnetupitant, lo que corresponde a 3,95 mg de netupitant, y 0,005 mg de palonosetrón.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene manitol, edetato disódico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

1 vial

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa tras la dilución.  
Únicamente un solo uso.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.  
Tras la dilución: 24 horas por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1001/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas duras** netupitant/palonosetrón

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akynzeo
3. Cómo tomar Akynzeo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Akynzeo
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza**

##### **Qué es Akynzeo**

Akynzeo contiene dos medicamentos (“principios activos”) llamados:

- netupitant;
- palonosetrón.

##### **Para qué se utiliza Akynzeo**

Akynzeo 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**

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 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 NK<sub>1</sub>) bloquea los receptores de la sustancia P y palonosetrón (un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>) 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.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akynzeo**

##### **No tome Akynzeo:**

- si es alérgico a netupitant o a palonosetrón o a alguno 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.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Akynzeo:

- si tiene problemas hepáticos;

- si tiene una obstrucción en el intestino o antecedentes de estreñimiento;
- 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 alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Akynzeo.

### **Niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomar Akynzeo.

### **Otros medicamentos y Akynzeo**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero 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.

Consulte asimismo a su médico, farmacéutico o enfermero 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;
- medicamentos con estrecho margen terapéutico que se metabolizan principalmente por CYP3A4, como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo o quinidina;
- algunos medicamentos de quimioterapia, tales como docetaxel o etopósido;
- eritromicina, para tratar las infecciones bacterianas;
- 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.

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Akynzeo.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo 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 si está embarazada o si es mujer en edad fértil y no está utilizando métodos anticonceptivos.

No dé el pecho si está tomando Akynzeo. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentirse mareado o cansado después de tomar Akynzeo. Si le ocurre esto, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

**Akynzeo contiene sacarosa, sorbitol (E420) y sodio, y puede contener restos de soja**

Si su médico le ha indicado que usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 7 mg de sorbitol (E420) en cada cápsula dura.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Puede contener restos de lecitina derivada de la soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

### **3. Cómo tomar Akynzeo**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

**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.
- Se puede tomar Akynzeo con o sin alimentos.

Akynzeo se toma antes de la quimioterapia para prevenir las náuseas y los vómitos. No tome Akynzeo en los días posteriores a la quimioterapia, a menos que esté a punto de recibir otro ciclo de quimioterapia.

**Si toma más Akynzeo del que debe**

La dosis habitual es 1 cápsula. Si cree que puede haber tomado más de lo debido, informe a su médico inmediatamente. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, mareos, estreñimiento, ansiedad, palpitaciones, euforia y dolor en las piernas.

**Si olvidó tomar Akynzeo**

Si cree que ha olvidado tomar la dosis, informe a su médico inmediatamente.

**Si interrumpe el tratamiento con Akynzeo**

Akynzeo se toma para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos cuando se recibe quimioterapia. Si no quiere tomar Akynzeo, consúltelo con su médico. Si decide no tomar Akynzeo (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, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves**

Deje de tomar Akynzeo e informe a su médico inmediatamente si observa el siguiente efecto adverso grave; puede que necesite tratamiento médico de urgencia:

**Muy raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

- reacción alérgica grave: los signos incluyen 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.

### **Otros efectos adversos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza;
- estreñimiento;
- cansancio.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- pérdida del pelo;
- falta de energía (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, sensación de hinchado, náuseas, dolor, indigestión, hipo, gases o diarrea;
- niveles altos de ciertas enzimas, incluidas la fosfatasa alcalina y las transaminasas hepáticas sanguíneas (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”, “trastorno de conducción”, “taquicardia” y “bloqueo auriculoventricular de primer grado”);
- 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 hasta 1 de cada 1000 personas)

- dolor de espalda, dolor de articulaciones;
- sensación de calor, enrojecimiento de la cara u otras zonas de la piel (sofocos);
- erupción cutánea con picor;
- somnolencia;
- problemas para dormir;
- pitido en los oídos;
- vómitos;
- tensión arterial baja;
- 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);
- hemorroides;
- conjuntivitis (un tipo de inflamación en los ojos);
- niveles bajos de potasio (se detecta en los análisis de sangre);
- alteraciones (o trastornos) del ritmo cardiaco;
- trastorno de las válvulas cardiacas (insuficiencia mitral);
- lengua pastosa, dificultad para tragar, boca seca, eructos, sabor anómalo después de tomar el medicamento;
- disminución del riego sanguíneo al músculo del corazón (isquemia miocárdica);
- niveles altos de creatina fosfocinasa/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 mioglobina, lo que indica daño muscular (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de urea en sangre, lo que indica insuficiencia renal (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);
- anomalías en el ECG (electrocardiograma) (“depresión del segmento ST”, “anomalía en el segmento ST-T”, “bloqueo de rama derecha/izquierda” y “bloqueo auriculoventricular de segundo grado”).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, 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 [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Akynzeo**

- 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 después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Akynzeo**

- Los principios activos son palonosetrón y netupitant. Cada cápsula dura contiene tres comprimidos (300 mg de netupitant) y una cápsula blanda (hidrocloruro de palonosetrón equivalente a 0,5 miligramos de palonosetrón).
- Los demás componentes son celulosa microcristalina (E460), ésteres de sacarosa y ácido láurico, povidona K-30, croscarmelosa sódica, sílice coloidal hidratada, fumarato de estearil sódico, estearato de magnesio, monocaprilato/monocaproato de glicerina (tipo I), glicerina, oleato de poliglicerol, agua purificada, butilhidroxianisol (E320), gelatina, sorbitol (E420), 1,4 sorbitán, dióxido de titanio (E171), goma laca (parcialmente esterificada), óxido de hierro amarillo, rojo y negro (E172), propilenglicol (E1520).

Este medicamento contiene sacarosa, sorbitol (E420) y sodio, y puede contener soja; consultar la sección 2 para más información.

### **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 1 cápsula en un blíster de aluminio o 4 x 1 cápsulas duras en blísteres unidos perforados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Lietuva**

PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

**България**

Angelini Pharma Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 975 13 95

**Luxembourg/Luxemburg**

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Tel: (+420) 546 123 111

**Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft  
Tel.: +36 1 336 1614

**Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Malta**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: + 353 1 822 5404

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Tel: +43-5-9-606-0

**España**

Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 121 111

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 70 28 200

**Francia**

Vifor France  
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Portugal**

Vifor Pharma Portugal, S.A.  
Tel: +351 21 470 85 00

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**România**

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl  
Tel: +40 21 331 67 67

**Ireland**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Sími: + 45 32 96 68 69

**Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.  
Tel: +421 2 5920 7320

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**Latvija**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh/Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el paciente

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión fosnetupitant/palonosetrón

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Akynzeo
3. Cómo se administra Akynzeo
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo se conserva Akynzeo
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza

##### Qué es Akynzeo

Akynzeo contiene dos medicamentos (“principios activos”) llamados:

- fosnetupitant;
- palonosetrón.

##### Para qué se utiliza Akynzeo

Akynzeo 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

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 se unen a los receptores del sistema nervioso a través de los cuales funcionan la serotonina y la sustancia P: fosnetupitant que se convierte en netupitant (un antagonista de los receptores NK<sub>1</sub>) en su organismo bloquea los receptores de la sustancia P y palonosetrón (un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>) 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.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Akynzeo

##### No le deben administrar Akynzeo:

- si es alérgico a fosnetupitant, netupitant o palonosetrón o a alguno 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 que le administren este medicamento;
- si está embarazada.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Akynzeo:

- si tiene problemas hepáticos;

- si tiene una obstrucción en el intestino o antecedentes de estreñimiento;
- 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 alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Akynzeo.

### **Niños y adolescentes**

No se debe administrar Akynzeo a niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Akynzeo**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero 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.

Consulte asimismo a su médico, farmacéutico o enfermero 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;
- medicamentos con estrecho margen terapéutico que se metabolizan principalmente por CYP3A4, como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo o quinidina;
- algunos medicamentos de quimioterapia, tales como docetaxel o etopósido;
- eritromicina, para tratar las infecciones bacterianas;
- 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.

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Akynzeo.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

No le deben administrar Akynzeo si está embarazada o si es mujer en edad fértil y no está utilizando métodos anticonceptivos.

No dé el pecho si le están administrando Akynzeo. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentirse mareado o cansado después de que le administren Akynzeo. Si le ocurre esto, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Akynzeo contiene sodio**

Este medicamento contiene 24,8 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,24 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Si se reconstituye y diluye con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución final contiene aproximadamente 202 mg de sodio por dosis. Esto equivale al 10,1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

### **3. Cómo se administra Akynzeo**

La dosis recomendada de Akynzeo es un vial (cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant y 0,25 mg de palonosetrón) el día 1 de la quimioterapia.

- El polvo se reconstituye y diluye antes del uso.
- Un médico o un enfermero le administrará Akynzeo.
- Akynzeo se administra mediante un goteo en una vena (perfusión intravenosa) unos 30 minutos antes de que empiece su tratamiento de quimioterapia.

Su médico le pedirá que tome otros medicamentos, incluido un corticoesteroide (como dexametasona), para prevenir las náuseas y los vómitos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o enfermero.

### **Si dejan de administrarle Akynzeo**

Akynzeo se administra para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos cuando se recibe quimioterapia. Si no quiere que le administren Akynzeo, consúltelo con su médico. Si decide que no le administren Akynzeo (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, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Efectos adversos graves**

Deje de recibir Akynzeo e informe a su médico inmediatamente si observa el siguiente efecto adverso grave; puede que necesite tratamiento médico de urgencia:

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- reacción alérgica grave: los signos incluyen 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.

#### **Otros efectos adversos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza;
- estreñimiento;
- cansancio.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- pérdida del pelo;
- falta de energía (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, sensación de hinchado, náuseas, dolor, indigestión, hipo, gases o diarrea;
- niveles altos de ciertas enzimas, incluidas la fosfatasa alcalina y las transaminasas hepáticas sanguíneas (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”, “trastorno de conducción”, “taquicardia” y “bloqueo auriculoventricular de primer grado”);
- 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 hasta 1 de cada 1000 personas)

- dolor de espalda, dolor de articulaciones;
- sensación de calor, enrojecimiento de la cara u otras zonas de la piel (sofocos);
- erupción cutánea con picor;
- somnolencia;
- problemas para dormir;
- pitido en los oídos;
- vómitos;
- tensión arterial baja;
- 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);
- hemorroides;
- conjuntivitis (un tipo de inflamación en los ojos);
- niveles bajos de potasio (se detecta en los análisis de sangre);
- alteraciones (o trastornos) del ritmo cardiaco;
- trastorno de las válvulas cardiacas (insuficiencia mitral);
- lengua pastosa, dificultad para tragar, boca seca, eructos, sabor anómalo después de tomar el medicamento;
- disminución del riego sanguíneo al músculo del corazón (isquemia miocárdica);
- niveles altos de creatina fosfocinasa/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 mioglobina, lo que indica daño muscular (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de urea en sangre, lo que indica insuficiencia renal (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);
- anomalías en el ECG (electrocardiograma) (“depresión del segmento ST”, “anomalía en el segmento ST-T”, “bloqueo de rama derecha/izquierda” y “bloqueo auriculoventricular de segundo grado”).

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, 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 Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Akynzeo

- 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 vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- El tiempo total desde la reconstitución hasta el comienzo de la perfusión no debe exceder de 24 horas. Conservar la solución reconstituida y la solución diluida final por debajo de 25 °C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Akynzeo

- Los principios activos son fosnetupitant y palonosetrón. Cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant y 0,25 mg de palonosetrón.
- Los demás componentes son manitol, edetato disódico (E386), hidróxido de sodio (E524) y ácido clorhídrico diluido (E507) (para ajustar el pH).

Este medicamento contiene sodio; consultar la sección 2 para más información.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Akynzeo polvo para concentrado para solución para perfusión es un polvo estéril, liofilizado, de color blanco a blanquecino y se suministra en un envase de un vial de vidrio de tipo I con un tapón de goma y una cápsula de cierre de aluminio. Cada vial contiene una dosis.

Envases de 1 vial.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublín 15

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

#### Lietuva

PharmaSwiss

Tel: +370 5 279 07 62

#### България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

#### Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070



**Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Tel: (+420) 546 123 111

**Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 121 111

**France**

Vifor France  
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**Latvija**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

**Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft  
Tel.: + 36 1 336 1614

**Malta**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Tel: +43-5-9-606-0

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 70 28 200

**Portugal**

Vifor Pharma Portugal, S.A.  
Tel: +351 21 470 85 00

**România**

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl  
Tel: +40 21 331 67 67

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.  
Tel: +421 2 5920 7320

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh./Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

## Fecha de la última revisión de este prospecto:

## Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones sobre la reconstitución y dilución de AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

### Preparación de Akynzeo

Paso 1	Inyecte de forma aséptica 20 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en el vial. Asegúrese de que se añade al vial el disolvente a lo largo de la pared del vial y no en forma de chorro a fin de prevenir la formación de espuma. Mueva el vial suavemente durante 3 minutos. Se debe disolver el polvo antes de diluir la solución en la bolsa de perfusión.
Paso 2	Prepare de forma aséptica un vial o una bolsa de perfusión que contenga 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
Paso 3	Tras la reconstitución, se debe diluir inmediatamente (de acuerdo con el paso 1). Extraiga de forma aséptica todo el volumen de solución reconstituida del vial de AKYNZEO y transfíralo al vial o la bolsa de perfusión que contiene 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener un volumen total de 50 ml.
Paso 4	Invierta el vial o la bolsa suavemente hasta su completa disolución.
Paso 5	Antes de la administración, inspeccione la solución diluida final por si presenta partículas o un cambio de color. Deseche el vial o la bolsa si se observan partículas o un cambio de color.

La solución reconstituida y diluida final es estable durante 24 horas a 25 °C.

Antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan, los medicamentos parentales se deben inspeccionar visualmente por si presentan partículas o un cambio de color.

La solución reconstituida tiene el mismo aspecto que el diluyente.

Deseche cualquier resto de solución y los materiales que hayan estado en contacto con ella. 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.

Este medicamento no debe reconstituirse ni mezclarse con otras soluciones con las que no se haya establecido la compatibilidad física y química (ver Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 6.2).

## Prospecto: información para el paciente

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solución para perfusión fosnetupitant/palonosetrón

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Akynzeo
3. Cómo se administra Akynzeo
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo se conserva Akynzeo
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza

##### Qué es Akynzeo

Akynzeo contiene dos medicamentos (“principios activos”) llamados:

- fosnetupitant;
- palonosetrón.

##### Para qué se utiliza Akynzeo

Akynzeo 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

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 se unen a los receptores del sistema nervioso a través de los cuales funcionan la serotonina y la sustancia P: fosnetupitant que se convierte en netupitant (un antagonista de los receptores NK<sub>1</sub>) en su organismo bloquea los receptores de la sustancia P y palonosetrón (un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>) 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.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Akynzeo

##### No le deben administrar Akynzeo:

- si es alérgico a fosnetupitant, netupitant o palonosetrón o a alguno 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 que le administren este medicamento;
- si está embarazada.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Akynzeo:

- si tiene problemas hepáticos;

- si tiene una obstrucción en el intestino o antecedentes de estreñimiento;
- 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 alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Akynzeo.

### **Niños y adolescentes**

No se debe administrar Akynzeo a niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Akynzeo**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero 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.

Consulte asimismo a su médico, farmacéutico o enfermero 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;
- medicamentos con estrecho margen terapéutico que se metabolizan principalmente por CYP3A4, como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo o quinidina;
- algunos medicamentos de quimioterapia, tales como docetaxel o etopósido;
- eritromicina, para tratar las infecciones bacterianas;
- 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.

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable en su caso (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Akynzeo.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

No le deben administrar Akynzeo si está embarazada o si es mujer en edad fértil y no está utilizando métodos anticonceptivos.

No dé el pecho si le están administrando Akynzeo. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentirse mareado o cansado después de que le administren Akynzeo. Si le ocurre esto, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Akynzeo contiene sodio**

Este medicamento contiene 24,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto es equivalente al 1,22 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Si se diluye con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución final contiene aproximadamente 202 mg de sodio por dosis. Esto es equivalente al 10,1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

### **3. Cómo se administra Akynzeo**

La dosis recomendada de Akynzeo es un vial (cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant y 0,25 mg de palonosetrón) el día 1 de la quimioterapia.

- El concentrado se diluye antes del uso.
- Un médico o un enfermero le administrará Akynzeo.
- Akynzeo se administra mediante un goteo en una vena (perfusión intravenosa) unos 30 minutos antes de que empiece su tratamiento de quimioterapia.

Su médico le pedirá que tome otros medicamentos, incluido un corticoesteroide (como dexametasona), para prevenir las náuseas y los vómitos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o enfermero.

### **Si dejan de administrarle Akynzeo**

Akynzeo se administra para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos cuando se recibe quimioterapia. Si no quiere que le administren Akynzeo, consúltelo con su médico. Si decide que no le administren Akynzeo (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, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Efectos adversos graves**

Deje de recibir Akynzeo e informe a su médico inmediatamente si observa el siguiente efecto adverso grave; puede que necesite tratamiento médico de urgencia:

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- reacción alérgica grave: los signos incluyen 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.

#### **Otros efectos adversos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza;
- estreñimiento;
- cansancio.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- pérdida del pelo;

- falta de energía (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, sensación de hinchado, náuseas, dolor, indigestión, hipo, gases o diarrea;
- niveles altos de ciertas enzimas, incluidas la fosfatasa alcalina y las transaminasas hepáticas sanguíneas (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”, “trastorno de conducción”, “taquicardia” y “bloqueo auriculoventricular de primer grado”);
- 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 hasta 1 de cada 1000 personas)

- dolor de espalda, dolor de articulaciones;
- sensación de calor, enrojecimiento de la cara u otras zonas de la piel (sofocos);
- erupción cutánea con picor;
- somnolencia;
- problemas para dormir;
- pitido en los oídos;
- vómitos;
- tensión arterial baja;
- 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);
- hemorroides;
- conjuntivitis (un tipo de inflamación en los ojos);
- niveles bajos de potasio (se detecta en los análisis de sangre);
- alteraciones (o trastornos) del ritmo cardiaco;
- trastorno de las válvulas cardiacas (insuficiencia mitral);
- lengua pastosa, dificultad para tragar, boca seca, eructos, sabor anómalo después de tomar el medicamento;
- disminución del riego sanguíneo al músculo del corazón (isquemia miocárdica);
- niveles altos de creatina fosfocinasa/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 mioglobina, lo que indica daño muscular (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de urea en sangre, lo que indica insuficiencia renal (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);
- anomalías en el ECG (electrocardiograma) (“depresión del segmento ST”, “anomalía en el segmento ST-T”, “bloqueo de rama derecha/izquierda” y “bloqueo auriculoventricular de segundo grado”).

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, 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 [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Akynzeo**

- 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 vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 25 °C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- El tiempo total desde la dilución hasta el comienzo de la perfusión no debe exceder de 24 horas. Conservar la solución diluida por debajo de 25 °C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Akynzeo**

- Los principios activos son fosnetupitant y palonosetrón. Cada vial contiene 235 mg de fosnetupitant y 0,25 mg de palonosetrón.
- Los demás componentes son manitol, edetato disódico (E386), hidróxido de sodio (E524), ácido clorhídrico diluido (E507) (para ajustar el pH) y agua.

Este medicamento contiene sodio; consultar la sección 2 para más información.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Akynzeo concentrado para solución para perfusión es una solución estéril, transparente y de incolora a ligeramente amarilla y se suministra en un envase de un vial unidosis de 20 ml de vidrio de tipo I con un tapón de goma y una cápsula de cierre de aluminio. Cada vial contiene una dosis.

Envases de 1 vial.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Lietuva**  
PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

**България**

Angelini Pharma Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 975 13 95

**Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Tel: (+420) 546 123 111

**Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 121 111

**France**

Vifor France  
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**Latvija**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

**Luxembourg/Luxemburg**

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft  
Tel.: + 36 1 336 1614

**Malta**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Tel: +43-5-9-606-0

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 70 28 200

**Portugal**

Vifor Pharma Portugal, S.A.  
Tel: +351 21 470 85 00

**România**

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl  
Tel: +40 21 331 67 67

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.  
Tel: +421 2 5920 7320

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh./Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18



**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones sobre la dilución de AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

**Preparación de Akynzeo**

Paso 1	Prepare de forma aséptica un vial o una bolsa para perfusión que contenga 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
Paso 2	Extraiga de forma aséptica todo el volumen de concentrado del vial de AKYNZEO y transfíeralo al vial o la bolsa de perfusión que contiene 30 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener un volumen total de 50 ml.
Paso 3	Antes de la administración, inspeccione la solución diluida final por si presenta partículas o un cambio de color. Deseche el vial o la bolsa si se observan partículas o un cambio de color.

La solución diluida final es estable durante 24 horas a 25 °C.

Antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan, los medicamentos parentales se deben inspeccionar visualmente por si presentan partículas o un cambio de color.

La solución diluida tiene el mismo aspecto que el diluyente.

Deseche cualquier resto de solución y los materiales que hayan estado en contacto con ella. 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.

Este medicamento no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones con las que no se haya establecido la compatibilidad física y química (ver Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 6.2).