

Aqynzio[®]
Palonosetrón/Netupitant



**Información
Para Prescribir Amplia**



1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA	3
2. DENOMINACIÓN GENÉRICA	3
3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN	3
4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS	3
5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA	3
6. CONTRAINDICACIONES	9
7. PRECAUCIONES GENERALES	9
8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA	10
9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS	11
10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO	12
11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO	14
12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD	14
13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	16
14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL	16
15. PRESENTACIÓN	17
16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO	17
17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN	17
18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO	17
19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA	17

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

AQYNZIO® Cápsulas

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

AQYNZIO®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Palonosetrón/Netupitant

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cápsula

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Clorhidrato de palonosetrón.....0.56 mg
(equivalente a 0.5 mg de palonosetrón)

Netupitant.....300 mg

Excipiente cbp.....1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Palonosetrón/Netupitant está indicado para la prevención de náusea y vómito agudos y tardíos asociados a cursos iniciales y repetidos de quimioterapia moderadamente y altamente emetogénica contra el cáncer.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Farmacodinamia

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

Mecanismo de acción

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

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT₃ con una fuerte afinidad de unión a este receptor y una afinidad escasa o nula a otros receptores. Las sustancias quimioterapéuticas producen náusea y vómito al estimular la liberación de serotonina en las células enterocromafines del intestino delgado. A continuación, la serotonina activa los receptores 5-HT₃ que se encuentran en las fibras aferentes vagales para iniciar el reflejo nauseoso.

La emesis tardía se ha asociado a la activación de los receptores de neurocinina 1 (NK₁) de la familia de las taquicinas (ampliamente distribuidos en los sistemas nerviosos central y periférico) por la sustancia P. como se ha demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*, netupitant inhibe las respuestas mediadas por la sustancia P.

Se demostró que netupitant atraviesa la barrera hematoencefálica con una ocupación de los receptores NK₁ del 92.5 %, 86.5 %, 85.0 %, 78.0% y 76.0% en el cuerpo estriado a las 6, 24, 48, 72 y 96 horas, respectivamente, tras la administración de 300 mg de netupitant.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado en dos estudios pivotaes distintos que la administración oral de **AQYNZIO®** en combinación con dexametasona previene la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica alta y moderadamente emetizante.

Estudio de quimioterapia altamente emetizante

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado de 694 pacientes, se comparó la eficacia y la seguridad de dosis orales únicas de netupitant en combinación con palonosetrón oral, con una dosis oral única de palonosetrón en pacientes oncológicos tratados

con un régimen de quimioterapia que incluía cisplatino (mediana de dosis= 75 mg/m²). Se evaluó la eficacia de **AQYNZIO**[®] 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 solo por vía oral.

Los regímenes de tratamiento de los grupos de **AQYNZIO**[®] y de 0.5 mg de palonosetrón se muestran en la tabla siguiente.

Régimen de tratamiento	Día 1	Días 2 a 4
AQYNZIO [®]	AQYNZIO [®] (300 mg de netupitant + 0.5 mg de palonosetrón) 12 mg de dexametasona	8 mg de dexametasona una vez al día
Palonosetrón	0.5 mg de palonosetrón 20 mg de dexametasona	8 mg de dexametasona dos veces al día

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

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

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

	AQYNZIO [®] <i>n</i> =135 %	0.5 mg de palonosetrón <i>n</i> =136 %	Valor <i>p</i>
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase global §	89.6	76.5	0.004
Criterios secundarios de valoración importantes			
Respuesta completa			
Fase aguda ‡	98.5	89.7	0.007
Fase tardía †	90.4	80.1	0.018
Sin emesis			
Fase aguda	98.5	89.7	0.007
Fase tardía	91.9	80.1	0.006
Fase global	91.1	76.5	0.001
Sin náuseas significativas			
Fase aguda	98.5	93.4	0.050
Fase tardía	90.4	80.9	0.004
Fase global	89.6	79.4	0.021

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

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

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

Estudio de quimioterapia moderadamente emetizante

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble ciego, en busca de superioridad y controlado con medicamento activo, se comparó la eficacia y la seguridad de una dosis oral única de **AQYNZIO®** 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 ciclofosfamida se consideraban moderadamente emetizantes. Actualmente, estos regímenes se clasifican como altamente emetizantes.

Todos los pacientes recibieron una dosis oral única de dexametasona.

Régimen de tratamiento	Día 1	Días 2 a 4
AQYNZIO®	AQYNZIO® (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 número 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 (**AQYNZIO®** $n = 725$; 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 epirrubicina (32.0 %). El criterio principal de valoración de eficacia fue la tasa de RC en la fase tardía, de 25 a 120 horas tras comenzar la administración de la quimioterapia.

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

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

	AQYNZIO® n=724 %	0.5 mg de palonosetrón n=725 %	Valor p^*
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase global †	76.9	69.5	0.001
Criterios secundarios de valoración importantes			
Respuesta completa			
Fase aguda ‡	88.4	85.0	0.047
Fase tardía §	74.3	66.6	0.001
Sin emesis			
Fase aguda	90.9	87.3	0.025
Fase tardía	81.8	75.6	0.004
Fase global	79.8	72.1	<0.001
Sin náuseas significativas			
Fase aguda	87.3	87.9	N.S.
Fase tardía	76.9	71.3	0.014
Fase global	74.6	69.1	0.020

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

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

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

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

Los pacientes continuaron en la fase de extensión de múltiples ciclos durante un máximo de 7 ciclos de quimioterapia adicionales. La actividad antiemética de **AQYNZIO**® se mantuvo durante los ciclos repetidos en los pacientes que continuaron en cada uno de los ciclos múltiples.

Se evaluó el impacto de la náusea y el vómito en la vida cotidiana 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 **AQYNZIO**® (78.5 %) que en el grupo de palonosetrón (72.1 %).

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

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 **AQYNZIO**® ($n = 309$) o aprepitant y palonosetrón ($n = 104$). La seguridad y la eficacia se mantuvieron durante todos los ciclos.

Farmacocinética

Absorción

Netupitant

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

En estudios de dosis únicas administradas por vía oral, netupitant fue medible en el plasma entre 15 minutos y 3 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas siguieron un proceso de absorción de primer orden y alcanzaron la $C_{máx}$ en aproximadamente 5 horas. Hubo un aumento supra-proporcional en los parámetros de la $C_{máx}$ y del AUC con dosis de 10 mg a 300 mg.

En 82 sujetos sanos que recibieron una dosis oral única de 300 mg de netupitant, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de netupitant fue de 486 ± 268 ng/mL (media \pm DE), la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) fue de 5.25 horas y el AUC fue de 15032 ± 6858 h•ng/mL. En un análisis agrupado, la exposición a netupitant fue mayor en las mujeres que en los hombres; se observó un aumento de 1.31 veces en la $C_{máx}$, un aumento de 1.02 veces en el AUC y un aumento de 1.36 veces en vida media. El AUC $_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de netupitant aumentaron 1.1 veces y 1.2 veces, respectivamente después de una comida rica en grasas.

Palonosetrón

Tras la administración oral, palonosetrón se absorbe bien y su biodisponibilidad absoluta alcanza el 97 %. Después de dosis orales únicas usando una solución tamponada las concentraciones máximas ($C_{máx}$) medias de palonosetrón y el área 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 μ 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 ($C_{máx}$) de palonosetrón fue de 0.81 ± 1.66 ng/mL (media \pm DE) y el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) fue de 5.1 ± 1.7 horas. En las mujeres ($n = 18$), el AUC media fue un 35 % mayor y la $C_{máx}$ media fue un 26 % mayor que en los hombres ($n = 18$). En 12 pacientes oncológicos que recibieron una dosis oral única de 0.5 mg de palonosetrón una hora antes de la quimioterapia, la $C_{máx}$ fue de 0.93 ± 0.34 ng/mL y el $T_{máx}$ fue de 5.1 ± 5.9 horas. El área bajo la curva (AUC) fue un 30 % mayor en los pacientes oncológicos que en los sujetos sanos. Una comida rica en grasas no afectó a la $C_{máx}$ ni al AUC del palonosetrón oral.

Distribución

Netupitant

Tras la administración de una dosis oral única de 300 mg en pacientes oncológicos, la disposición de netupitant se caracterizó por un modelo de dos compartimentos con una mediana de aclaramiento sistémico estimada de 20.5 L/h y un gran volumen de distribución en el compartimento central (486 L). La unión de netupitant y de sus dos metabolitos principales, M1 y M3 a las proteínas plasmáticas humanas es >99% a concentraciones de entre 10 y 1500 ng/mL. El tercer metabolito principal, M2, se une a las proteínas plasmáticas en >97 %.

Palonosetrón

Palonosetrón tiene un volumen de distribución de aproximadamente 8.3 ± 2.5 L/kg. Aproximadamente el 62% de palonosetrón se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Netupitant

Se han detectado tres metabolitos de netupitant (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 mayores. 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.

Palonosetrón

Palonosetrón se elimina por múltiples vías y el 50 % aproximadamente se metaboliza para formar dos metabolitos principales: N-óxido-palonosetrón y 6-S-hidroxi-palonosetrón. Cada uno de estos metabolitos tiene menos del 1 % de la actividad antagonista de los receptores 5-HT₃ del palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren que CYP2D6 y, en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores lentos y rápidos de los sustratos de CYP2D6.

Eliminación

Netupitant

Tras la administración de una dosis única de **AQYNZIO**[®], netupitant se elimina del organismo de forma multiexponencial, con una vida media de eliminación aparente de 88 horas en pacientes oncológicos.

La depuración 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 después 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 vida media de eliminación terminal ($T_{1/2}$) de palonosetrón fue de 37 ± 12 horas (media \pm DE), y en los pacientes oncológicos, la $T_{1/2}$ fue de 48 ± 19 horas. Tras la administración de una dosis única de aproximadamente 0.75 mg de palonosetrón intravenoso, la depuración corporal total de palonosetrón en los sujetos sanos fue de 160 ± 35 mL/h/kg (media \pm DE) y la depuración renal fue de 66.5 ± 18.2 mL/h/kg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Netupitant

Se observó un aumento en las concentraciones máximas y en la exposición total de netupitant en los sujetos con insuficiencia hepática leve ($n = 8$), moderada ($n = 8$) y grave ($n = 2$) en comparación con los sujetos sanos 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 ABC_{0-∞}) en comparación con los sujetos sanos pareados fue de 11 %, 28 % y 19 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve y de 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 ≥ 9 en la clasificación de Child-Pugh) son limitados.

Palonosetrón

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración corporal total de palonosetrón en comparación con los sujetos sanos. Aunque la vida media 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 farmacocinética poblacional no mostró ninguna correlación entre los parámetros farmacocinéticos de netupitant y los marcadores de la insuficiencia renal.

Palonosetrón

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

Por lo tanto, se puede administrar **AQYNZIO®** 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.

6. CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos. (véase la sección de *Precauciones generales*).

Embarazo.

Lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

Estreñimiento

Debido a 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 su administración. Se han notificado, en asociación con 0.75 mg de palonosetrón, casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT₃ solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], entre otros). Se aconseja observar adecuadamente a los pacientes por si presentan síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico.

Prolongación del intervalo QT

Se realizó un estudio de ECG en voluntarios adultos sanos de ambos sexos con 200 ó 600 mg de netupitant administrados por vía oral en combinación con 0.5 ó 1.5 mg de palonosetrón administrados por vía oral, respectivamente. El estudio no demostró ningún efecto clínicamente importante en los parámetros del ECG: el cálculo puntual mayor del intervalo QTc para el placebo y los valores basales fueron 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 supratrapéuticas (600 mg de netupitant y 1.5 mg de palonosetrón). El límite de confianza superior del 95% de los cálculos puntuales del intervalo QTc para el placebo y los valores basales se mantuvieron siempre dentro de 10 ms en todos los puntos de tiempo durante 2 días después de la administración del medicamento del estudio.

Sin embargo, ya que **AQYNZIO**® contiene un antagonista de los receptores 5-HT₃, se debe tener precaución cuando se utilice junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT o en pacientes que tengan o que probablemente desarrollen prolongación del intervalo QT. Estas enfermedades incluyen a pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, anomalías de los electrolitos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, trastornos de la conducción y a pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o produzca anomalías de los electrolitos. Se deben corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración.

Este medicamento no se debe utilizar para prevenir la náusea y el vómito en los días siguientes a la quimioterapia si no están asociados a otra administración de quimioterapia.

No se debe utilizar para tratar la náusea y el vómito después de la quimioterapia.

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

Este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciban de forma concomitante principios activos por vía oral que se metabolizan principalmente por CYP3A4 y con un margen terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (véase la sección de *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

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 (véase la sección de *Interacciones medicamentosas y de otro género*). Por lo tanto, se debe vigilar 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 la eficacia de los medicamentos quimioterapéuticos que necesitan la activación por el metabolismo de CYP3A4.

Excipientes

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

Cada cápsula contiene tres tabletas intermedias con Netupitant y una cápsula intermedia de gelatina blanda con Palonosetrón. Contiene 20 mg de sacarosa y 7 mg de sorbitol.

Los excipientes de las cápsulas de gelatina dura son: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), goma laca (parcialmente esterificada), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520).

Los excipientes de las tabletas son: celulosa microcristalina (E460), ésteres de sacarosa y ácido láurico, povidona K-30, croscarmelosa sódica, sílice coloidal hidratada, fumarato de estearil sódico y estearato de magnesio.

Los excipientes de la cápsula de gelatina blanda son: monocaprilato/monocaproato de glicerina (tipo 1), glicerina, oleato de poliglicerol, agua purificada y butilhidroxianisol (E320).

Los excipientes del cuerpo de las cápsulas son: gelatina, glicerina, sorbitol, 1.4 sorbitán, dióxido de titanio (E171). Puede también contener restos de lecitina derivada de la soya. Por lo tanto los pacientes con hipersensibilidad conocida a los cacahuates o a la soya deben ser estrechamente controlados por si presentan signos de reacción alérgica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **AQYNZIO®** 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.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas ni quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con **AQYNZIO®**. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres pre-menopáusicas antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta un mes después de 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 (véase la sección de *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

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 (véase la sección de *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

AQYNZIO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si palonosetrón o netupitant se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. **AQYNZIO®** no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con **AQYNZIO®** y durante 1 mes después de la última dosis.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas frecuentes notificadas con **AQYNZIO®** fueron cefalea (3.6 %), estreñimiento (3.0 %) y fatiga (1.2 %). Ninguna de estas reacciones fue grave.

Tabla de reacciones adversas

Se evaluó el perfil de seguridad de **AQYNZIO®** en 1169 pacientes oncológicos tratados con al menos un ciclo de quimioterapia oncológica altamente emetizante o moderadamente emetizante en tres estudios doble ciego y controlados con medicamentos activos. A continuación se incluyen las reacciones adversas notificadas con mayor incidencia con **AQYNZIO®** comparado con 0.5 mg de palonosetrón oral solo de acuerdo a su frecuencia y la clasificación de órganos del sistema de MedDRA.

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

Muy comunes ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

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

Reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos			
Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas comunes	Reacciones adversas poco comunes	Reacciones adversas raras
Infección e infestaciones			•Cistitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		•Neutropenia •Leucocitosis	•Leucopenia •Linfocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		•Disminución del apetito	•Hipocalemia
Trastornos psiquiátricos		•Insomnio	•Psicosis aguda •Alteraciones del estado de ánimo •Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	•Cefalea	•Mareo	•Hipoestesia
Trastornos oculares			•Conjuntivitis •Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto		•Vértigo	
Trastornos cardíacos		•Bloqueo aurículoventricular de primer grado •Miocardiopatía •Trastornos de la conducción	•Arritmia •Bloqueo aurículoventricular de segundo grado •Bloqueo de rama •Insuficiencia mitral •Isquemia miocárdica •Extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares		•Hipertensión	•Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		•Hipo	

Reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos (continúa)			
Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas comunes	Reacciones adversas poco comunes	Reacciones adversas raras
Trastornos gastrointestinales	•Estreñimiento	•Dolor abdominal •Diarrea •Dispepsia •Flatulencia •Náusea	•Disfagia •Lengua saburral
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		•Alopecia •Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			•Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	•Fatiga	•Astenia	•Sensación de calor •Dolor torácico no cardíaco •Sabor anómalo por el medicamento
Investigaciones complementarias		•Aumento de las transaminasas hepáticas •Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre •Aumento de la creatinina en sangre •Prolongación del segmento QT en el electrocardiograma	•Aumento de la bilirrubina en sangre •Aumento de la creatina fosfocinasa MB en sangre •Depresión del segmento ST-T en el electrocardiograma •Anomalía del segmento ST-T en el electrocardiograma •Aumento de la troponina

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Cuando AQYNZIO® se utiliza de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de netupitant. Cuando AQYNZIO® 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 y palonosetrón administrados 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 ABCO-24 (día 1), el AUC 24-36 (día 2) y el AUC 84-108 y el AUC 84-∞ (día 4) de dexametasona aumentaron 2.4 veces con la administración conjunta de 300 mg de netupitant. El perfil farmacocinético de netupitant no se vio alterado cuando se administró en combinación con dexametasona. Por lo tanto, se debe reducir la dosis de dexametasona administrada por vía oral un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con **AQYNZIO**®.

Medicamentos quimioterapéuticos (docetaxel, etopósido, ciclofosfamida)

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

Otros agentes quimioterapéuticos metabolizados por CYP3A4 incluyen paclitaxel, irinotecán, ifosfamida, imatinib, vinorelbina, vinblastina y vincristina. Se recomienda tener precaución y vigilar las reacciones adversas relacionadas con los agentes quimioterapéuticos en los pacientes que reciban agentes de esta clase terapéutica metabolizados principalmente por CYP3A4.

Anticonceptivos orales

AQYNZIO®, cuando se administró con una dosis única oral de 60 µg de etinilestradiol y 300 µg de levonorgestrel, no tuvo ningún efecto significativo en el AUC de etinilestradiol y aumentó 40% el AUC de levonorgestrel; es poco probable que afecte clínicamente a la eficacia de los anticonceptivos hormonales. No se observó ningún cambio relevante en la farmacocinética de netupitant y de palonosetrón.

Eritromicina y midazolam

La exposición a eritromicina y midazolam aumentó aproximadamente 1.3 veces y 2.4 veces, respectivamente, cuando se administró eritromicina o midazolam junto con netupitant. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes. El perfil farmacocinético de netupitant no se vio afectado por la administración concomitante de midazolam o de eritromicina. Se deben tener en cuenta los posibles efectos relativos al aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodiazepinas metabolizadas, por CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se administren estos principios activos junto con **AQYNZIO**®.

Medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS e IRSN)

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

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de **AQYNZIO**®

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. En consecuencia, la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) debe realizarse con precaución y la administración con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) debe evitarse.

Efecto de ketoconazol y rifampicina

La administración del inhibidor de CYP3A4 ketoconazol con **AQYNZIO**® aumentó 1.8 veces el AUC y 1.3 veces la C_{máx} de netupitant, en comparación con la administración de **AQYNZIO**® solo. La administración junto con ketoconazol no afectó a la farmacocinética de palonosetrón.

La administración del inductor de CYP3A4 rifampicina con **AQYNZIO**® sólo redujo 5.2 veces el AUC y 2.6 veces la $C_{\text{máx}}$ de netupitant. La administración junto con rifampicina no afectó a la farmacocinética de palonosetrón. Por consiguiente, la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) se debe abordar con precaución y la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) se debe evitar.

Otras interacciones

Es poco probable que **AQYNZIO**® interactúe con medicamentos que son sustratos de P-gp. Netupitant no es un sustrato de P-gp. Cuando se administró netupitant el día 8 en un régimen de digoxina de 12 días, no se observó ningún cambio en la farmacocinética de digoxina.

Es poco probable que netupitant y sus metabolitos inhiban el transportador de eflujo BCRP y la isoenzima de glucuronidación UGT2B7 y, si ocurre, la relevancia clínica es mínima. Los datos *in vitro* muestran que netupitant inhibe UGT2B7. No se ha establecido la magnitud de dicho efecto en el ámbito clínico. Se recomienda precaución cuando se administre netupitant junto con un sustrato oral de esta enzima (por ejemplo, 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 $C_{\text{máx}}$ aumentó 1.09 veces (IC del 90% 0.9-1.31). No se descarta que este efecto pueda ser más notable y, por tanto, clínicamente relevante, en los pacientes oncológicos, sobre todo entre los que tienen una función 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Se informó de elevaciones concomitantes de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y creatinina con el uso con **AQYNZIO**® (véase la sección de *Reacciones secundarias y adversas*).

Igualmente se ha observado leucocitosis, leucopenia, linfocitosis y neutropenia (véase la sección de *Reacciones secundarias y adversas*).

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Datos preclínicos sobre seguridad

Palonosetrón

Solamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Los estudios preclínicos 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.

Netupitant y combinación con palonosetrón

Únicamente se observaron reacciones en los estudios pre-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 pre-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.

Carcinogénesis

Netupitant

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico con netupitant.

Palonosetrón

Dosis altas de palonosetrón (que producen al menos 15 veces la exposición terapéutica en seres humanos por dosis) administradas cada día durante 2 años produjeron un aumento en la tasa de tumores hepáticos, neoplasias endocrinas (en la 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.

Mutagénesis

Netupitant no fue genotóxico en la prueba de Ames, la prueba de mutación de células de linfoma de ratón o en la prueba *in vivo* de micronúcleo de rata.

Netupitant no es mutagénico.

Palonosetrón no es mutagénico.

Teratogénesis

Palonosetrón

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 paso a través de la placenta.

Netupitant

Los estudios reproductivos en animales con netupitant no indican ningún efecto dañino directo o indirecto sobre la fertilidad, parto o desarrollo postnatal.

Netupitant en combinación con palonosetrón

Se observó un aumento de la incidencia de anomalías fetales posicionales en las extremidades delanteras y posteriores, esterneas 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 sobre el paso a través de la placenta ni sobre la lactancia.

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos

Se debe administrar una cápsula de netupitant 300 mg/ palonosetrón 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 **AQYNZIO**® (véase la sección de *Farmacocinética y farmacodinamia*).

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 vida media prolongada de los principios activos y a la experiencia limitada en esta población de pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **AQYNZIO**® en la población pediátrica. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. La excreción renal de netupitant es insignificante. La insuficiencia renal de leve a moderada no afecta significativamente 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 **AQYNZIO**® en estos pacientes. Por lo tanto, se debe evitar el uso en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de 5 a 8 en la clasificación de Child-Pugh). Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥ 9 en la clasificación de Child-Pugh). Ya que el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave puede asociarse a un aumento de la exposición de netupitant, **AQYNZIO**® se debe utilizar con precaución en estos pacientes (véase la sección de *Precauciones generales*).

Forma de administración

Vía oral.

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se dispone de información específica relativa al tratamiento de la sobredosis con **AQYNZIO**®. En los estudios clínicos se han utilizado dosis de hasta 600 mg de netupitant y de hasta 6 mg de palonosetrón sin observarse ninguna preocupación de seguridad. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración del medicamento, instaurar un tratamiento sintomático general y monitorizar al paciente. Debido a la actividad antiemética de netupitant y palonosetrón, el uso de un medicamento para inducir la emesis puede no ser eficaz. No se han realizado estudios de diálisis. Sin embargo, debido al gran volumen de distribución de palonosetrón y netupitant, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento eficaz para la sobredosis.

15. PRESENTACIÓN:

Caja de cartón con 1 cápsula en envase de burbuja e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo o lactancia.

Este medicamento sólo podrá ser prescrito por el médico especialista y con experiencia en quimioterapia.

Este medicamento contiene sacarosa y sorbitel y puede contener soya.

Para reportar un evento adverso y/o queja de calidad por favor contacte a Farmacovigilancia Stendhal:

farmacovigilancia@stendhalpharma.com

Teléfonos: (55) 2000-6630 Ext. 2142/2148/2109

800 265 0001

Cel: 55 4181 9615

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Específicos Stendhal S. A. de C. V.

Escorpión Lote 10, Fraccionamiento Industrial San Isidro,

C.P. 56506 La Paz, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:

Reg. No.: 033M2018 SSA



Para uso exclusivo de profesionales de la salud

Distribuido bajo licencia de Helsinn Healthcare SA, Switzerland

 **STENDHAL**
Queremos tu salud,
pensamos en tu calidad de vida

 **HELSINN**
Building quality cancer care together

No. de aviso: 213300202C7207

ES-ON-AQ-001/21