



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3890-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 7 de Mayo de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000097-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000097-17-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA SRL e representación de MUNDIPHARMA LABORATORIES GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/03/2018 16:40:53 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. 1-47-12481-17-1 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AKYNZEO y nombre/s genérico/s PALONOSETRON - NETUPITANT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA SRL , representante del laboratorio MUNDIPHARMA LABORATORIES GMBH .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 26/03/2019 09:54:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 26/03/2019 09:54:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 02/10/2018 10:32:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 26/03/2019 09:54:25 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MUNDIPHARMA LABORATORIES GMBH representada por MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA SRL deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000097-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.05.07 16:24:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.05.07 16:24:10 -03:00

AKYNZEO®
Netupitant/ Clorhidrato de Palonosetron
300mg/0,5mg
Capsula dura

Venta bajo receta archivada

Industria: Irlanda

Vía de administración: Oral

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

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o al farmacéutico.
- Este medicamento le fue recetado solo a usted. No se lo dé a otros. Puede hacerles daño, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.
- Si tiene algún efecto secundario, converse con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no esté listado en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akynzeo
2. Composición de Akynzeo
3. Qué es Akynzeo y para qué se utiliza
4. Conservación de Akynzeo
5. Posibles efectos adversos
6. Recordatorio
7. Advertencias y precauciones
8. Aspecto del producto y contenido del envase

1. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akynzeo

No tome Akynzeo:

- si es alérgico a netupitant o a palonosetrón o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento;
- si está embarazada.

2. Composición de Akynzeo

Cada cápsula dura contiene: 300 mg de Netupitant y Clorhidrato de Palonosetrón equivalente a 0,5 mg de Palonosetrón.

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

Los demás componentes son: 61,50mg de celulosa microcristalina (E460), 30,0mg de ésteres de sacarosa y ácido láurico, 21,0mg de povidona K-30, 9,0mg de croscarmelosa sódica, 9,0mg de sílice coloidal hidratada, 3,0mg de fumarato de estearil sódico, 1,5mg de estearato de magnesio, 62,20mg de monocaprilato/monocaproato de glicerina (tipo I), 3,37mg de glicerina, 0,87mg de oleato de poliglicerol, 2,93mg de agua purificada, 0,07mg de butilhidroxianisol (E320), 34,1mg de gelatina, 23,6mg de sorbitol, 0,18mg de Dióxido de titanio, 93,4144mg de Gelatina, 1,28mg de Dióxido de titanio (E171), 0,7826mg de Óxido de hierro amarillo (E172), 0,5230mg de Óxido de hierro rojo (E172).

3. 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 NK₁) bloquea los receptores de la sustancia P y palonosetrón (un antagonista de los receptores 5-HT₃) bloquea ciertos receptores de la serotonina. Al bloquear de esta forma las acciones de la sustancia P y la serotonina, los medicamentos ayudan a prevenir la estimulación del centro del vómito y las consecuentes náuseas.

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.

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. 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.

5. 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;
- debilidad;
- disminución del apetito;
- tensión arterial alta;
- erupción cutánea con picor y ronchas elevadas (habones);
- problemas con los músculos del corazón (miocardiopatía);
- sensación de movimiento rotatorio (vértigo), mareo o problemas para dormir (insomnio);
- problemas estomacales que incluyen molestias estomacales, náuseas, dolor, indigestión, hipo, gases o diarrea;
- niveles altos de ciertas enzimas, incluidas las enzimas sanguíneas y hepáticas (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de creatinina, que mide la función renal (se detecta en los análisis de sangre);
- anomalías en el ECG (electrocardiograma) ("prolongación de los intervalos QT y PR" y "trastorno de conducción");
- niveles bajos de "neutrófilos", un tipo de glóbulo blanco que lucha contra las infecciones (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de glóbulos blancos (se detecta en los análisis de sangre).

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- dolor de espalda;
- sensación de calor;
- problemas para dormir;
- 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);
- 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, sabor anómalo después de tomar el medicamento;
- disminución del riego sanguíneo al músculo del corazón (isquemia miocárdica);
- niveles altos de creatina fosfocinasa MB, lo que indica una disminución repentina del riego sanguíneo al músculo del corazón (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de troponina, lo que indica una insuficiencia del músculo del corazón (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos del pigmento bilirrubina, lo que indica insuficiencia hepática (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles altos de "linfocitos", un tipo de glóbulo blanco que ayuda al organismo a luchar contra las enfermedades (se detecta en los análisis de sangre);
- niveles bajos de glóbulos blancos (se detecta en los análisis de sangre).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, 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 Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. Recordatorio:

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas".

Este medicamento contiene sacarosa y sorbitol y puede contener soja; consultar la sección 2 para más información.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que

está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMATresponde 0800-333-1234"

7. Advertencias y precauciones

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

- si tiene problemas hepáticos o renales;
- 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.

Toma de Akynzeo con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría 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.

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.

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;
- 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 y sorbitol y puede contener restos de soja. Este medicamento contiene sacarosa y sorbitol (tipos de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Puede contener restos de lecitina procedente de la soja. Si es alérgico a los cacahuets o a la soja, acuda inmediatamente al médico si observa signos de una reacción alérgica. Los signos pueden incluir urticaria, erupción cutánea, picor, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la boca, cara, labios, lengua o garganta y, a veces, una bajada de la tensión arterial

8. Aspecto del producto y contenido del envase

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.:

Director Técnico: Farm. Nicolás Martínez


Elaborado y Acondicionado por: Helsinn Birex Pharmaceutic

Importado y Comercializado por: Mundipharma Pharmaceut


N°2743, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Repr


Laboratories GmbH, Suiza.

©: AKYNZEO es una Marca Registrada

 **LEZCANO Ramón Antonio**
CUIL 20235565650

 **SANTOS Daniel Gustavo**
CUIL 20211558750

 **CHIALE Carlos Alberto**
CUIL 20120911113

 **R.L., Alvarado**
undipharma

AKYNZEO®

Netupitant/ Clorhidrato de Palonosetron 300mg / 0,5mg

Capsula dura

Venta bajo receta archivada

Industria: Irlanda

Vía de administración: Oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akynzeo® capsulas duras de 300mg/0,5mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Principios activos:

Cada cápsula dura contiene: 300 mg de Netupitant y Clorhidrato de Palonosetrón equivalente a 0,5 mg de Palonosetrón.

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

2.2.1 Excipientes de cada comprimido de Netupitant 100 mg contiene: 61,50mg de Celulosa microcristalina (pH101), 30,0mg de ésteres de sacarosa y ácido láurico, 21,0mg de Povidona K-30, 9,0mg de Croscarmelosa de sodio, agua purificada csp., 9,0mg de Dióxido de Silicio coloidal hidratada, 3,0mg de Fumarato sódico de estearilo, 1,5mg de Estearato de magnesio vegetal

2.2.2 Excipientes de la Cápsula blanda de Palonosetrón contiene: 62,20mg de Monocaprilocaproato de glicerinol (tipo I), 3,37mg de Glicerina (anhidra), 0,87mg de Oleato de poliglicerilo, 2,93mg de Agua purificada, 0,07mg de Butilhidroxianisol (BHA)

2.2.3 Excipientes de la cubierta de la cápsula blanda contiene: 34,1mg de Gelatina (tipo 195), 23,6mg de Sorbitol, 0,18mg de Dióxido de titanio, agua purificada csp.

2.2.4 Excipientes de la cubierta de la cápsula dura contiene: 93,4144mg de Gelatina, 1,28mg de Dióxido de titanio (E171), 0,7826mg de Óxido de hierro amarillo (E172) 0,5230 mg de Óxido de hierro rojo (E172).

2.2.5. Excipientes de la Tinta de impresión: 54,420% Esmalte Shellac 45% en etanol (esterificado 20%), 24,650%, 24,650% Óxido de hierro negro (E172), 9,750% Alcohol n-

butílico, 3,249% agua purificada, 1,300% Propilenglicol (E1520), 1,080% etanol deshidratado, 5,550% alcohol isopropílico, 0,001% Hidróxido de amonio 28%.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

4. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antieméticos, antinauseoso, antagonistas de receptores de la serotonina (5-HT₃)

Código ATC: A04AA55.

5. INDICACIÓN

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.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

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

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

Se demostró que netupitant atraviesa la barrera hematoencefálica con una ocupación de los receptores 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.

7. FARMACOCINETICA

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 ± 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 ± 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 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{\text{máx}}$ ni al AUC del palonosetrón oral.

Distribución

Netupitant

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

Palonosetrón

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

Biotransformación

Netupitant

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

Palonosetrón

Palonosetrón se elimina por múltiples vías y el 50 % aproximadamente se metaboliza para formar dos metabolitos principales: N-óxido-palonosetrón y 6-S-hidroxi-palonosetrón. Cada uno

de estos metabolitos tiene menos del 1 % de la actividad antagonista de los receptores 5-HT₃ del palonosetrón. Los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren que CYP2D6 y, en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores lentos y rápidos de los sustratos de CYP2D6.

Eliminación

Netupitant

Tras la administración de una dosis única de Akynzeo, netupitant se elimina del organismo de forma multiexponencial, con una semivida de eliminación media aparente de 88 horas en pacientes oncológicos.

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

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

Palonosetrón

Tras la administración de una dosis oral única de 0,75 mg de [14C]-palonosetrón a seis sujetos sanos, del 85 % al 93 % de la radiactividad total se excretó en la orina y del 5 % al 8 % en las heces. La cantidad de palonosetrón sin alterar excretada en la orina representaba aproximadamente el 40 % de la dosis administrada. En los sujetos sanos que recibieron cápsulas de 0,5 mg de palonosetrón, la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de palonosetrón fue de 37 ± 12 horas (media \pm DE), y en los pacientes oncológicos, la $t_{1/2}$ fue de 48 ± 19 horas. Tras la administración de una dosis única de aproximadamente 0,75 mg de palonosetrón intravenoso, el aclaramiento corporal total de palonosetrón en los sujetos sanos fue de 160 ± 35 ml/h/kg (media \pm DE) y el aclaramiento renal fue de $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Netupitant

Se observó un aumento en las concentraciones máximas y en la exposición total de netupitant en los sujetos con insuficiencia hepática leve ($n = 8$), moderada ($n = 8$) y grave ($n = 2$) en

comparación con los sujetos sanos pareados, aunque hubo una variabilidad individual pronunciada tanto en los sujetos con insuficiencia hepática como en los sujetos sanos. La exposición a netupitant ($C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) en comparación con los sujetos sanos pareados fue un 11 %, 28 % y 19 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve y un 70 %, 88 % y 143 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥ 9 en la clasificación de Child-Pugh) son limitados.

Palonosetrón

La insuficiencia hepática no afecta significativamente al aclaramiento corporal total de palonosetrón en comparación con los sujetos sanos. Aunque la semivida de eliminación terminal y la exposición sistémica media de palonosetrón aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

Insuficiencia renal

Netupitant

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

Palonosetrón

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

Por lo tanto, se puede administrar Akynzeo 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

8. POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos

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

Se debe reducir la dosis recomendada de dexametasona oral en un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con Akynzeo (ver sección: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y el esquema de administración de los estudios clínicos).

Pacientes de edad avanzada.

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de 5 a 8 en la clasificación de Child-Pugh). Hay datos limitados en pacientes con

insuficiencia hepática grave (puntuación ≥ 9 en la clasificación de Child-Pugh). Ya que el uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave puede asociarse a un aumento de la exposición de netupitant, Akynzeo se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

Vía de administración

Vía oral.

La cápsula dura se debe tragar entera.

Se puede tomar con o sin alimentos.

9. CONTRAINDICACIONES

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

Embarazo (ver sección: Fertilidad, embarazo y lactancia)

10. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Estreñimiento

Ya que palonosetrón puede aumentar el tiempo de tránsito por el intestino grueso, se debe controlar a los pacientes con antecedentes de estreñimiento o con signos de obstrucción intestinal subaguda tras la administración. Se han notificado, en asociación con 0,75 mg de palonosetrón, casos de estreñimiento con retención fecal que hizo necesaria la hospitalización.

Síndrome serotoninérgico

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

Prolongación del intervalo QT

Se realizó un estudio de ECG en voluntarios adultos sanos de ambos sexos con 200 o 600 mg de netupitant administrados por vía oral en combinación con 0,5 o 1,5 mg de palonosetrón administrados por vía oral, respectivamente. El estudio no demostró ningún efecto clínicamente importante en los parámetros del ECG: la estimación puntual mayor del intervalo QTc corregido para tener en cuenta el placebo y los valores basales fue de 7,0 ms (límite de confianza

superior del 95 % unilateral de 8,8 ms), que se observó 16 horas después de la administración de dosis supraterapéuticas (600 mg de netupitant y 1,5 mg de palonosetrón). El límite de confianza superior del 95 % de las estimaciones puntuales del intervalo QTcl corregido para tener en cuenta el placebo y los valores basales se mantuvo siempre dentro de 10 ms en todos los puntos temporales durante 2 días después de la administración del medicamento del estudio.

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

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

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

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

Este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciban de forma concomitante principios activos por vía oral que se metabolizan principalmente por CYP3A4 y con un margen terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolímús, sirolímús, everolímús, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver sección: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4

Netupitant es un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede aumentar la exposición de los medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4 como, por ejemplo, docetaxel (ver sección 4.5). Por lo tanto, se debe controlar a los pacientes por si presentan una mayor toxicidad de los medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4, incluido irinotecán. Además, netupitant puede también afectar a la eficacia de los medicamentos quimioterapéuticos que necesitan la activación por el metabolismo de CYP3A4.

Excipientes

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Akynzeo se utiliza de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de netupitant. Cuando Akynzeo se utiliza de forma concomitante con medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4, podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de netupitant y, por tanto, disminuir la eficacia. Este medicamento puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que se metabolizan por CYP3A4.

En seres humanos, netupitant se elimina principalmente mediante metabolismo hepático mediado por CYP3A4 con una eliminación renal mínima. A una dosis de 300 mg en seres humanos, netupitant es un sustrato y un inhibidor moderado de CYP3A4. Palonosetrón se elimina del organismo mediante la excreción renal y las vías metabólicas que están mediadas por múltiples enzimas CYP. Palonosetrón se metaboliza principalmente mediante CYP2D6, contribuyendo en menor medida las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. Según los estudios *in vitro*, palonosetrón no inhibe ni induce la isoenzima del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.

Interacción entre netupitant administrado por vía oral y palonosetrón administrado por vía oral:

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre netupitant administrado por vía oral y palonosetrón administrado por vía oral.

Interacción con sustratos de CYP3A4:

Dexametasona

La administración de una dosis única de 300 mg de netupitant junto con un régimen de dexametasona (20 mg el día 1, seguido de 8 mg dos veces al día desde el día 2 hasta el día 4) aumentó significativamente la exposición a dexametasona de forma dependiente de la dosis y del tiempo. El AUC₀₋₂₄ (día 1), el AUC₂₄₋₃₆ (día 2) y el AUC₈₄₋₁₀₈ y el AUC_{84-∞} (día 4) de dexametasona aumentaron 2,4 veces con la administración conjunta de 300 mg de netupitant.

El perfil farmacocinético de netupitant no se vio alterado cuando se administró en combinación con dexametasona.

Por lo tanto, se debe reducir la dosis de dexametasona administrada por vía oral un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con Akynzeo (ver sección Posología/dosificación- Modo de administración).

Medicamentos quimioterapéuticos (docetaxel, etopósido, ciclofosfamida)

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

Anticonceptivos orales

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

Eritromicina y midazolam

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

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

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

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de Akynzeo

Netupitant se metaboliza principalmente por CYP3A4; por lo tanto, la administración junto con medicamentos que inhiben o inducen la actividad de CYP3A4 puede afectar a las concentraciones plasmáticas de netupitant. Por consiguiente, la administración concomitante

con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) se debe abordar con precaución y la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) se debe evitar.

Efecto de ketoconazol y rifampicina

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

La administración del inductor de CYP3A4 rifampicina con Akynzeo solo redujo 5,2 veces el AUC y 2,6 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de netupitant. La administración junto con rifampicina no afectó a la farmacocinética de palonosetrón. Por consiguiente, la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) se debe abordar con precaución y la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) se debe evitar.

Otras interacciones

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

Es poco probable que netupitant y sus metabolitos inhiban el transportador de eflujo BCRP y la isoenzima de glucuronidación UGT2B7 y, si ocurre, la relevancia clínica es mínima.

Los datos *in vitro* muestran que netupitant inhibe UGT2B7. No se ha establecido la magnitud de dicho efecto en el ámbito clínico. Se recomienda precaución cuando se administre netupitant junto con un sustrato oral de esta enzima (p. ej., zidovudina, ácido valproico, morfina).

Los datos *in vitro* sugieren que netupitant inhibe el transportador de eflujo BCRP. No se ha establecido la relevancia clínica de este efecto.

Los datos *in vitro* muestran que netupitant es un inhibidor de P-gp. En un estudio realizado en voluntarios sanos, netupitant no afectó a la exposición de digoxina, un sustrato de P-gp, mientras que su $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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 Akynzeo. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres premenopáusicas antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta un mes tras finalizar el tratamiento con este medicamento.

Embarazo

Netupitant

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

Palonosetrón

No hay datos relativos al uso de palonosetrón en mujeres embarazadas. Los datos en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de palonosetrón en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección: Datos preclínicos de seguridad).

Akynzeo está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Netupitant

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

Palonosetrón

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

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.

11. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Sistema de clasificación de órganos	de de	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes	Reacciones adversas raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>				Cistitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Neutropenia	Leucopenia
			Leucocitosis	Linfocitosis
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Disminución del apetito	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
<i>Trastornos oculares</i>				Conjuntivitis
				Visión borrosa
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Vértigo	
<i>Trastornos cardiacos</i>			Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Arritmia
			Miocardopatía	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado
			Trastorno de la conducción	Bloqueo de rama
				Insuficiencia mitral

Sistema de clasificación de órganos	de de	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes	Reacciones adversas raras
				Isquemia miocárdica
				Extrasístoles ventriculares
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipertensión	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Estreñimiento	Dolor abdominal	Disfagia
			Diarrea	Lengua saburral
			Dispepsia	
			Flatulencia	
			Náuseas	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Alopecia	
			Urticaria	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				Dolor de espalda

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Farmacología Clínica

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/m²). Se evaluó la eficacia de Akynzeo en 135 pacientes que recibieron una dosis oral única (300 mg de netupitant y 0,5 mg de palonosetrón) y 136 pacientes que recibieron 0,5 mg de palonosetrón administrados por vía oral solo.

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

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

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

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

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

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg de palonosetrón N = 136 %	Valor p
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase global [§]	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 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 ciclofosfamiditas se consideraban moderadamente emetógenos. Las guías recientes han actualizado estos regímenes a altamente emetógenos.

Todos los pacientes recibieron una dosis oral única de dexametasona.

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

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

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 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

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg de palonosetrón N = 725 %	Valor p*
Criterio principal de valoración			
Respuesta completa			
Fase tardía [†]	76,9	69,5	0,001
Criterios secundarios de valoración importantes			
Respuesta completa			
Fase aguda [‡]	88,4	85,0	0,047
Fase global [§]	74,3	66,6	0,001
Sin emesis			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardía	81,8	75,6	0,004
Fase global	79,8	72,1	<0,001

	Akynzeo	0,5 mg de palonosetrón	
	N = 724	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 eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Akynzeo en los diferentes 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 8 – Población pediátrica).

Datos preclínicos de 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 Fertilidad-embarazo -lactancia). Palonosetrón no es mutagénico. Dosis altas de palonosetrón (causando cada dosis al menos 15 veces la exposición terapéutica en seres humanos) administradas cada día durante 2 años produjeron un aumento en la tasa de tumores hepáticos, neoplasias endocrinas (en el tiroides, la hipófisis, el páncreas y la médula suprarrenal) y tumores en la piel en ratas, pero no en ratones. Los mecanismos subyacentes no están completamente elucidados, pero por ser dosis altas las utilizadas y debido a que el medicamento está indicado para una única administración en seres humanos, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso clínico.

Netupitant y combinación con palonosetrón

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

Los datos de los estudios no clínicos indican que netupitant y sus metabolitos y la combinación con palonosetrón, únicamente con concentraciones muy altas, pueden bloquear los canales iónicos implicados en la despolarización y la repolarización ventriculares y prolongar la duración del potencial de acción. Los estudios de reproducción en animales con netupitant no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad, parto o desarrollo postnatal. Se observó un aumento de la incidencia de anomalías fetales posicionales en las extremidades delanteras y posteriores, esternebros 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.

12. SOBREDOSIFICACIÓN

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

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

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

13. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

13.1 Naturaleza y contenido del envase

Blistér de aluminio/aluminio que contiene una cápsula dura.

13.2 Precauciones especiales de eliminación

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

13.3 Naturaleza y contenidos del envase

Una caja conteniendo un blíster con una cápsula.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.:

Director Técnico: Farm. Nicolás Martínez

Elaborado y Acondicionado por: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Irlanda

Importado y Comercializado por: Mundipharma Pharmaceuticals Argentina S.R.L., Alvarado N°2743, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de:** Mundipharma Laboratories GmbH, Suiza.



LEZCANO Ramón Antonio
CUIL 20235565650



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de Rótulo primario

AKYNZEO®
Netupitant/ Palonosetron
300mg/0,5mg
Capsula Dura
Venta Bajo Receta Archivada

Logo Mundipharma

N° de Lote:

F.E.:

F.V.:



LEZCANO Ramón Antonio
CUIL 20235565650



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de rótulo secundario

AKYNZEO®
Netupitant/ Clorhidrato de Palonosetron
300mg/0,5mg
Cápsula dura

Venta Bajo Receta Archivada

Industria: Irlanda

Administración Oral.
No exceda la dosis prescrita.

Una caja conteniendo un blíster con una cápsula.

Precaución: El uso de este producto puede generar dependencia.
Ver prospecto adjunto.

No suministrar en caso de embarazo y lactancia.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Composición: cada cápsula contiene: 300 mg de netupitant y Clorhidrato de Palonosetrón equivalente a 0,5 mg de Palonosetrón

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

Excipientes de cada comprimido de Netupitant 100 mg contiene: 61,50mg de Celulosa microcristalina (pH101), 30,0mg de ésteres de sacarosa y ácido láurico, 21,0mg de Povidona K-30, 9,0mg de Croscarmelosa de sodio, agua purificada csp., 9,0mg de Dioxido de Silicio coloidal hidratada, 3,0mg de Fumarato sódico de estearilo, 1,5mg de Estearato de magnesio vegetal

Excipientes de la Cápsula blanda de Palonosetrón contiene: 62,20mg de Monocaprilocaproato de glicerinol (tipo I), 3,37mg de Glicerina (anhidra), 0,87mg de Oleato de poliglicerilo, 2,93mg de Agua purificada, 0,07mg de Butilhidroxianisol (BHA)

Excipientes de la cubierta de la cápsula blanda contiene: 34,1 mg de Gelatina (tipo 195), 23,6mg de Sorbitol, 0,18mg de Dióxido de titanio, agua purificada csp.

Excipientes de la cubierta de la cápsula dura contiene: 93,4144mg de Gelatina, 1,28mg de Dióxido de titanio (E171), 0,7826mg de Óxido de hierro amarillo (E172) 0,5230 mg de Óxido de hierro rojo (E172).

Excipientes de la Tinta de impresión: 54,420% Esmalte Shellac 45% en etanol (esterificado 20%), 24,650%, 24,650% Óxido de hierro negro (E172), 9,750% Alcohol n- butílico, 3,249% agua purificada, 1,300% Propilenglicol (E1520), 1,080% etanol deshidratado, 5,550% alcohol isopropílico, 0,001% Hidróxido de amonio 28%.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.:

Director Técnico: Farm. Nicolás Martínez

Elaborado y Acondicionado por: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Irlanda

Importado y Comercializado por: Mundipharma Pharmaceuticals Argentina S.R.L., Alvarado N°2743, Ciudad Autonoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de:** Mundipharma Laboratories GmbH, Suiza.

®: AKYNZEO es una Marca Registrada.

N° de Lote:

Fecha de Vencimiento



anmat

LEZCANO Ramón Antonio
CUIL 20235565650



anmat

SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

22 de mayo de 2019

DISPOSICIÓN N° 3890

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58956

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000097-17-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
PALONOSETRON 0,5 mg - NETUPITANT 300 mg - CAPSULA DURA	656071



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 07 DE MAYO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 3890

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58956

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: MUNDIPHARMA LABORATORIES GMBH

Representante en el país: MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA SRL

N° de Legajo de la empresa: 7458

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AKYNZEO

Nombre Genérico (IFA/s): PALONOSETRON - NETUPITANT

Concentración: 0,5 mg - 300 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
PALONOSETRON 0,5 mg - NETUPITANT 300 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 14,1 % P/P 61,5 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
ESTERES DE SACAROSA DE ACIDO LAURICO 6,9 % P/P 30 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
POVIDONA K 30 4,8 % P/P 21 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
CROSCARMELOSA SODICA 2,1 % P/P 9 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 2,1 % P/P 9 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
FUMARATO SODICO DE ESTEARICO 0,7 % P/P 3 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 0,3 % P/P 1,5 mg NÚCLEO DE MICROTABLETA
AGUA PURIFICADA CSP NÚCLEO DE MICROTABLETA
GELATINA 58,9 % P/P 34,1 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA
SORBITOL 40,8 % P/P 23,6 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA
DIOXIDO DE TITANIO 0,3 % P/P 0,18 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA
AGUA PURIFICADA CSP CUBIERTA CAPSULA BLANDA
GELATINA CSP 93,4144 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 1,33 % P/P 1,28 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,82 % P/P 0,7826 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,54 % P/P 0,523 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
GLICEROL MONOCAPRIL CAPRATO 88,85 % P/P 62,2 mg CAPSULA BLANDA
GLICERINA ANHIDRA 4,81 % P/P 3,37 mg CAPSULA BLANDA
OLEATO DE POLIGLICERILO 1,25 % P/P 0,87 mg CAPSULA BLANDA
AGUA PURIFICADA 4,19 % P/P 2,93 mg CAPSULA BLANDA
BUTILHIDROXIANISOL 0,1 % P/P 0,07 mg CAPSULA BLANDA
ESMALTE SHELLAC 45 % (20 % ESTERIFICADO) EN ETANOL 54,42 % TINTA DE IMPRESION
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 24,65 % TINTA DE IMPRESION
BUTANOL 9,75 % TINTA DE IMPRESION
AGUA PURIFICADA 3,249 % TINTA DE IMPRESION
PROPILENGLICOL (E1520) 1,3 % TINTA DE IMPRESION
ETANOL DESHIDRATADO 1,08 % TINTA DE IMPRESION
ALCOHOL ISOPROPILICO 5,55 % TINTA DE IMPRESION
HIDROXIDO DE AMONIO 0,001 % TINTA DE IMPRESION

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: UN BLISTER ALU/ALU CONTENTIVO DE UNA CAPSULA

Contenido por envase secundario: UNA CAJA CONTENTIVA DE UN BLISTER QUE CONTIENE UNA CAPSULA

Presentaciones: 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: Desde 25° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: A04AA55

Acción terapéutica: Antiemético, antinauseoso, antagonistas de receptores de la serotonina (5-HT3)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HELSINN BIREX PHARMACEUTICALS LTD	DAMASTOWN, MULHUDDART, DUBLIN 15		IRLANDA (IRLANDA)

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HELSINN BIREX PHARMACEUTICALS LTD	DAMASTOWN, MULHUDDART, DUBLIN 15		IRLANDA (IRLANDA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HELSINN BIREX PHARMACEUTICALS LTD	DAMASTOWN, MULHUDDART, DUBLIN 15		IRLANDA (IRLANDA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA S.R.L.	DISP. 12487/16	ALVARADO 2743	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: IRLANDA (IRLANDA)

País de origen: IRLANDA (IRLANDA)

País de procedencia del producto: IRLANDA (IRLANDA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000097-17-6

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA