

Material exclusivo para profesionales de la salud



**Una dosis
Doble acción
5 días de prevención¹⁻⁴**

Akynzeo[®]
netupitant/palonosetron

Muchos pacientes oncológicos tienen un alto riesgo de sufrir náuseas y vómitos.⁸⁻⁹

PACIENTES DE ALTO RIESGO

Quimioterapia basada en Cisplatino



Quimioterapia basada en AC



Quimioterapia moderadamente Emetógena + Factores relacionados con los pacientes



Factores asociados a la quimioterapia y a los pacientes que influyen en (o aumentan) el riesgo de NaVIQ⁸⁻¹⁶

Tratamiento:

- Emetogenicidad de la terapia¹³
- Quimioterapia combinada¹³
- Posología y administración¹²



Paciente:

- Sexo femenino^{8,14-16}
- Edad joven^{8,14-16}
- Comorbilidades^{9,11}
 - Diabetes.
 - Hipertensión.
- Consumo reducido de Alcohol^{8,10,14,15}
- Cinetosis^{12,15-16}
- Medicación concomitante incluyendo opioides^{12,15-16}
- Antecedentes de NaVIQ⁹
- Tipo de tumor¹¹

Sin una prevención apropiada, las NaVIQ pueden mermar gravemente la calidad de vida de los pacientes⁸⁻¹⁶

Las guías recomiendan actuar sobre las vías de 5-HT₃ y NK₁ en los pacientes con alto riesgo de NaVIQs.^{9,17-19}

GUÍAS NCCN SOBRE RIESGO EMETÓGENO^{9,17-19}

QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETÓGENA *	Inhibidor 5-HT ₃ + NK ₁ + DEX
ANTRACICLINA + CICLOFOSFAMIDA *	5-HT ₃ + NK ₁ + DEX
QUIMIOTERAPIA BASADA EN CARBOPLATINO *	5-HT ₃ + NK ₁ + DEX
QUIMIOTERAPIA MODERADAMENTE EMETÓGENA *	Palo [†] / 5-HT ₃ + DEX

* Los AR NK, están recomendados por las guías MASCC/ESMO y sugeridos por NCCN.^{9,19}

* NCCN, también recomienda el uso de NK₁ en pacientes con factores de riesgo adicionales o en los que ha fallado el tratamiento previo con 5-HT₃ y DEX sola.

† PALO está recomendado como el 5-HT₃ de preferencia en la QME por las guías ASCO y NCCN. PALO también es el 5-HT₃ de preferencia según MASCC para la quimioterapia basada en AC si NK₁ no está disponible.^{9,17-19}

QAE = quimioterapia altamente emetógena.

QME = quimioterapia moderadamente emetógena.

QBE = quimioterapia de baja emetogenicidad.

AC = antraciclina + ciclofosfamida.

DEX = dexametasona.

PALO = palonosetrón.

ARD = antagonista de los receptores de dopamina

Akinzeo[®] es una combinación de un antagonista del receptor 5-HT₃ de eficacia probada y un nuevo antagonista del receptor NK₁ de acción prolongada.^{4,6}

Akynzeo[®]

PALONOSETRÓN

Antagonista del receptor 5-HT₃ recomendado por las guías^{9,17,18}



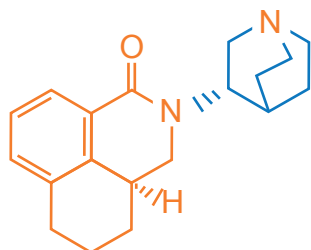
NETUPITANT

Nuevo antagonista del receptor NK₁ de acción prolongada^{20,21}

- Acción antagonista del receptor 5-HT₃⁶
- Exclusiva inhibición cruzada
-Inhibe la respuesta mediada por la sustancia P relacionada con la emesis tardía¹⁸
- Las guías NCCN 2015 consideran que:
-Palonosetrón es superior a otros antagonistas 5-HT₃ en la prevención de la emesis asociada a QME, particularmente en la fase retardada⁶

- Potente antagonista selectivo del receptor NK₁^{20,21}
- Antagonista del receptor de acción prolongada que actúa sobre las NaVIQ tardías^{20,21}

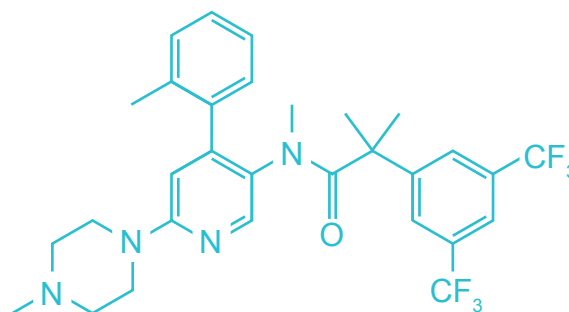
Propiedades farmacológicas de AKINZEO[®]



Palonosetron

Propiedades moleculares y farmacológicas distintivas^{6,22,23}

Vida media (h)	48 ⁴
Afinidad de unión (pKi)	10.45 nM ⁶
Cooperatividad positiva ⁶	✓
Unión alostérica ⁶	✓
Inhibición del efecto cruzado ^{6,22}	✓
Internalización de los receptores 5-HT ₃ y NK ₁ ^{6,23}	✓



Netupitant

Propiedades moleculares diseñadas para influir sobre las NaVIQ retardadas^{4,7,24,25}

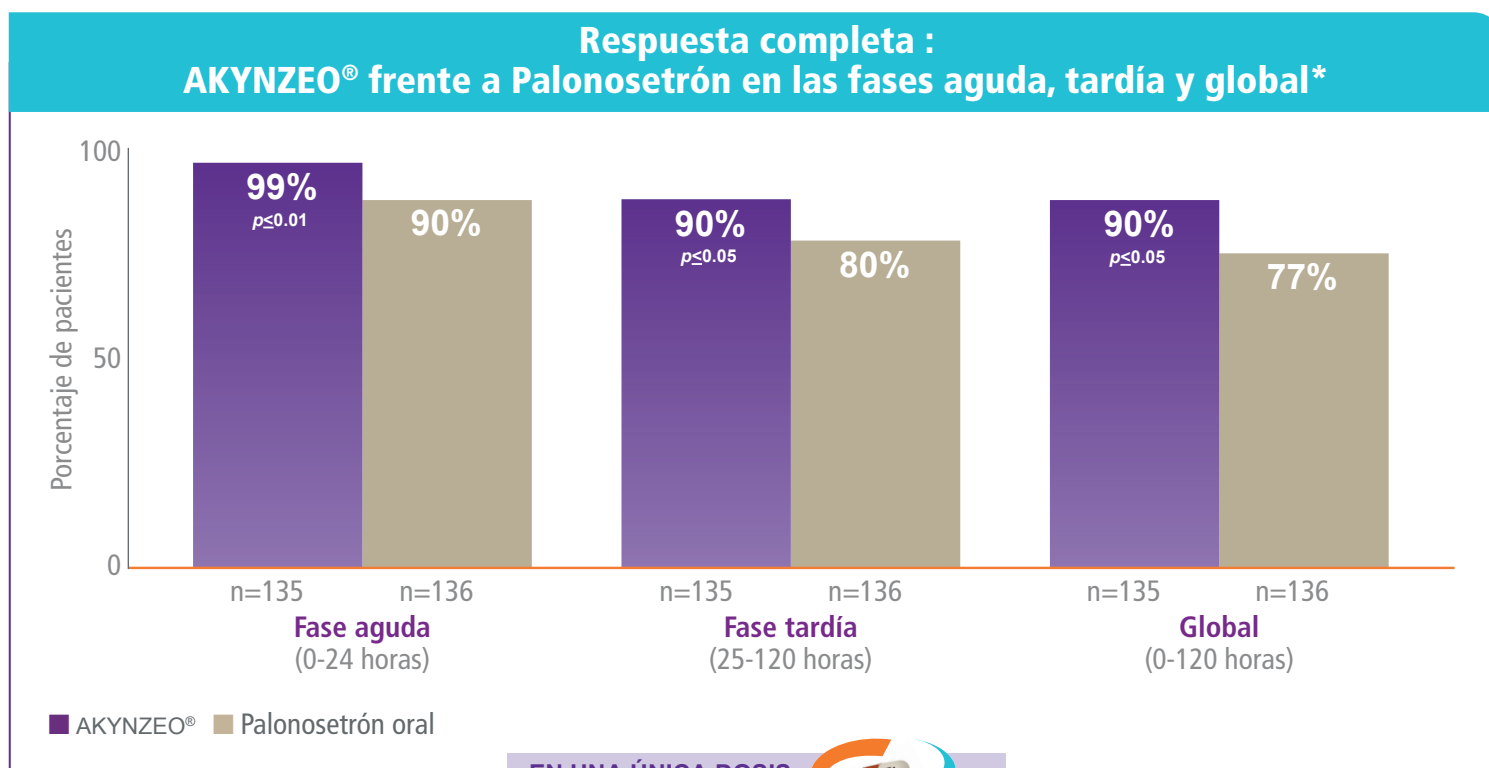
Vida media (h)	96 ⁴
Afinidad de unión (pKi)	9.0 nM ²⁵
Alta ocupación del receptor NK ₁ (>90%) at 6 hrs ²⁵	✓
– Corteza occipital y frontal	✓
– Cuerpo estriado	✓
Bloquea la unión de la sustancia P al receptor NK ₁ ²³	✓

PALONOSETRÓN Y NETUPITANT propiedades combinadas

Estimulan una internalización adicional del receptor NK ₁ ²³	✓
Efecto sinérgico en la inhibición de la ruta del receptor NK ₁ ⁷	✓

CON SOLO UNA DOSIS

Akynzeo[®] simplifica la prevención de las NaVIQ durante 5 días en la quimioterapia basada en cisplatino.³



*Datos de un estudio multicéntrico de fase II, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y grupos paralelos.

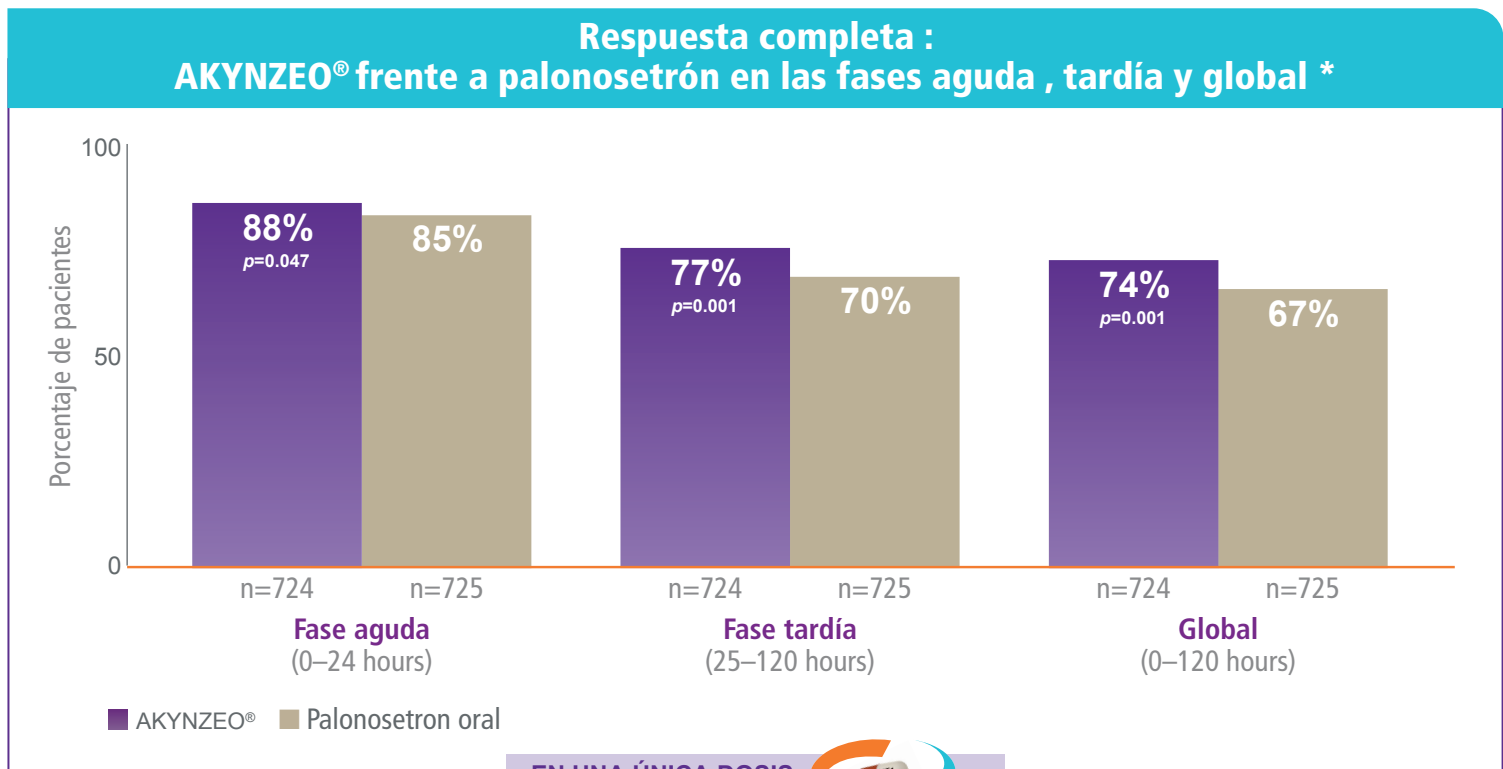
El criterio principal de valoración de este estudio fue la respuesta completa en la fase global (0-120 horas).

Los pacientes se aleatorizaron y recibieron AKYNZEO[®] más dexametasona oral 12 mg el día 1 o Palonosetron oral 0,5 mg más Dexametasona oral 20 mg el día 1.

Se administró Dexametasona oral a ambos grupos de pacientes los días 2-4. Todos los pacientes del estudio recibieron quimioterapia basada en cisplatino.

Respuesta completa = sin emesis, sin medicación de rescate.³

Akynzeo[®] fue superior a Palonosetron en la prevención de NaVIQ en la quimioterapia causada por AC.¹



EN UNA ÚNICA DOSIS

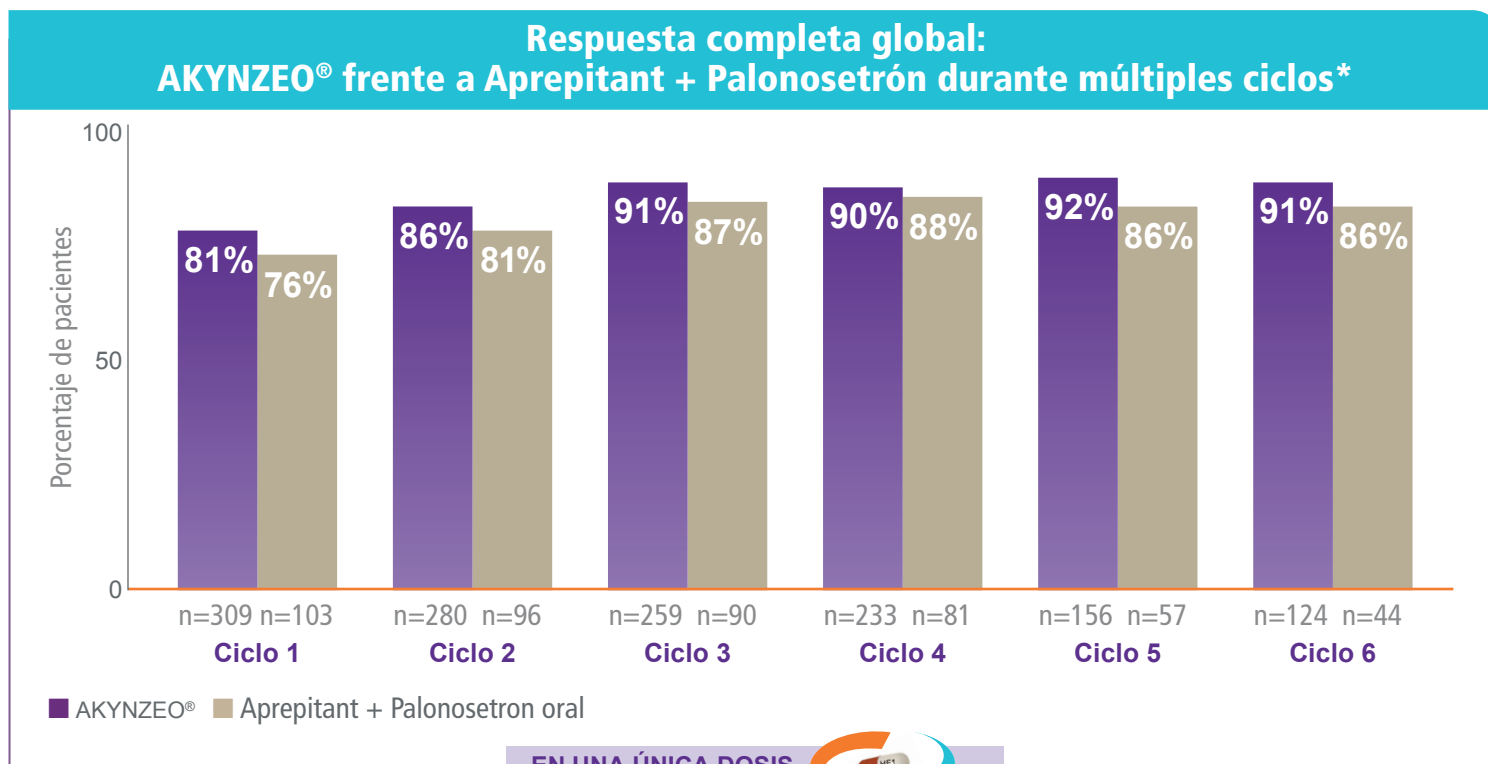


*Estudio Internacional de fase II, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y grupos paralelos. El criterio principal de valoración de este estudio es la respuesta completa durante la fase tardía (25-120 horas).

Los pacientes se aleatorizaron y recibieron AKYNZEO[®] más Dexametasona oral 12 mg el día 1 o Palonosetron oral 0,5 mg más Dexametasona oral 20 mg el día 1. No se administró a los pacientes ninguna medicación adicional tras el día 1.

Respuesta completa = sin emesis, sin medicación de rescate.¹ En la fecha de este estudio, casi todas las guías antieméticas internacionales y autoridades reguladoras principales consideraban que la quimioterapia basada en antracilina-ciclofosfamida (AC) era una quimioterapia moderadamente emetógena (MEC por su sigla en inglés). Más recientemente, ASCO y NCCN rectificaron la AC como altamente emetógena, mientras que la escala MASCC considera que es una categoría independiente.

Akynzeo[®] mantuvo la prevención de la NaVIQ a lo largo de múltiples ciclos en pacientes tratados con QAE y QME.²



*Datos de un estudio de fase II internacional doble ciego y aleatorizado con 413 pacientes que no habían recibido quimioterapia previa donde se evaluó una dosis oral única de AKYNZEO[®] administrada el día 1 con Dexametasona oral. El grupo de control recibió un tratamiento de tres días con Aprepitant + Palonosetron + Dexametasona.

La Dexametasona se administró los días 1-4 y, en QME, el día 1. Los criterios de valoración de la eficacia fueron la respuesta completa y náuseas no significativas (escala VAS <25 mm) durante las fases aguda (0-24 h), tardía (25-120 h) y global (0-120 h) tras el inicio de la quimioterapia. El objetivo del estudio era analizar el perfil de seguridad de AKYNZEO[®] durante al menos seis ciclos.

Las diferencias numéricas obtenidas no son estadísticamente significativas.

Respuesta completa = sin emesis, sin medicación de rescate.² RC= Respuesta Completa.²

Akynzeo[®] reduce la repercusión de NaVIQ sobre la vida diaria de los pacientes.¹



*Vómitos (AKYNZEO[®] frente a Palonosetron: 90.1% frente a 84.4%, p=0.001).

*Náuseas (AKYNZEO[®] frente a Palonosetron: 71.5% frente a 65.8%, p=0.015)

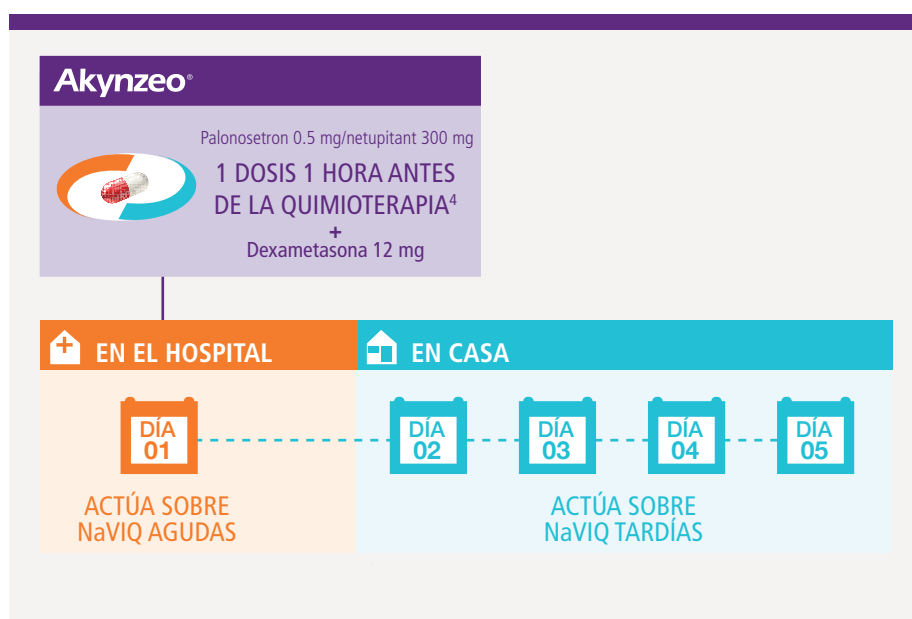
*Combinados (78.5% frente 72.1%, p=0.005).

Se evaluó el porcentaje de paciente que no sufrió ningún impacto en la vida diaria (NIVD) según la escala Funcional living Index-Emesis (FILE): Global 0-120 h. Datos de un estudio multicéntrico, multinacional, de fase III, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y grupos paralelos.

El criterio principal de valoración de este estudio es la respuesta completa durante la fase tardía (25-120 horas).

Los pacientes se aleatorizaron y recibieron AKYNZEO[®] más Dexametasona oral 12 mg el día 1 o Palosentrón oral 0,5 mg más Dexametasona oral 20 mg el día 1. No se administró a los pacientes ninguna medicación adicional tras el día¹.

Una sola cápsula previene de forma eficaz las NaVIQ agudas y tardías^{1,4,6}



Dexametasona 8 mg una vez al día debe administrarse en QAE, excluida AC, los días 2-4.^{1,2,4}

Administración de Akynzeo^{®4}

Quimioterapia	Día 1	Días 2-4
QAE (ej. quimioterapia basada en cisplatino)	AKYNZEO [®]	-
	Dexametasona 12 mg	Dexametasona 8 mg
AC* u otra QME	AKYNZEO [®]	-
	Dexametasona 12 mg	-

Debe administrarse una cápsula de AKYNZEO[®] (300 mg de Netupitant / 0,5 mg de Palonosetron) aproximadamente una hora antes del inicio de la quimioterapia.

AKYNZEO[®] puede tomarse con o sin alimentos

NaVIQ = náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia;
QAE = quimioterapia altamente emetógena;
AC = antraciclina-ciclofosfamida;
QME = quimioterapia moderadamente emetógena.

AKYNZEO:

AKYNZEO® CÁPSULAS. Indicaciones terapéuticas. Akynzeo está indicado en adultos para la: prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica altamente emetógena basada en cisplatino.- prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica moderadamente emetógena. Contraindicaciones. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Embarazo. 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. Reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos. Infecciones e infestaciones. Raras. Cistitis. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Poco frecuentes. Neutropenia. Raras. Leucopenia. Poco frecuentes. Leucocitosis, Linfocitosis. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Poco frecuentes. Disminución del apetito. Raras. Hipopotasemia. Trastornos psiquiátricos. Poco frecuentes. Insomnio. Raras. Psicosis aguda. Alteración del estado de ánimo. Trastorno del sueño. Trastornos del sistema nervios. Frecuentes. Cefalea. Poco frecuentes. Mareo. Raras. Hipoestesia. Trastornos oculares. Raras. Conjuntivitis, Visión borrosa. Trastornos del oído y del laberinto. Poco frecuentes. Vértigo. Trastornos cardiacos. Poco frecuentes. Bloqueo auriculoventricular de primer grado. Raras. Arritmia, Miocardiopatía, Bloqueo auriculoventricular de segundo grado, Trastorno de la conducción, Bloqueo de rama, Insuficiencia mitral, Isquemia miocárdica, Extrasístoles ventriculares. Trastornos vasculares. Poco frecuentes. Hipertensión. Raras. Hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Poco frecuentes. Hipo. Trastornos gastrointestinales . Frecuentes. Estreñimiento. Poco frecuentes. Dolor abdominal. Raras. Disfagia, Diarrea, Lengua saburral, Dispepsia, Flatulencia, Náuseas. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Poco frecuentes. Alopecia, Urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Raras. Dolor de espalda. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes. Fatiga. Poco frecuentes. Astenia. Raras. Sensación de calor, Dolor torácico no cardíaco, Sabor anómalo por el medicamento. Exploraciones complementarias. Poco frecuentes. Aumento de las transaminasas hepáticas. Raras. 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. Composición. Cada cápsula contiene 300 mg de netupitant y clorhidrato de palonosetrón equivalente a 0,5 mg de palonosetrón. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada cápsula contiene 7 mg de sorbitol y 20 mg de sacarosa. Última actualización según Res. N° 4468 del 9 de Marzo de 2017. Si desea recibir la información para prescribir completa de alguno de estos productos, escribanos a infomedica.cl@grunenthal.com Si desea reportar cualquier evento adverso favor comunicarse al 800 210 129 o escribanos a drugsafety.cl@grunenthal.com

1. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1328-33.
2. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1333-9.
3. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1340-6.
4. ISP_Chile. Folleto de Información al Profesional Akynzeo Capsulas (Netupitant/Palonosetron). 2017. p. 20.
5. Hesketh PJ, Aapro M, Jordan K, Schwartzberg L, Bosnjak S, Rugo H. A Review of NEPA, a Novel Fixed Antiemetic Combination with the Potential for Enhancing Guideline Adherence and Improving Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Biomed Res Int.* 2015;2015:651879.
6. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT(3) and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:26-37.
7. Stathis M, Pietra C, Rojas C, Slusher BS. Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *Eur J Pharmacol.* 2012;689(1-3):25-30.
8. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1081-90.
9. NCCN. NCCN Clinical Practice Guideline in oncology. Antiemesis V1 http://www.nccn.org/professionals/physians_gld/pdf/antiemesis.pdf. 2016 [
10. Dranitsaris G, Bouganim N, Milano C, Vandermeer L, Dent S, Wheatley-Price P, et al. Prospective validation of a prediction tool for identifying patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Support Oncol.* 2013;11(1):14-21.
11. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol.* 2011;22(1):30-8.
12. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs.* 1998;55(2):173-89.
13. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):103-9.
14. Kris MG, Urba SG, Schwartzberg LS. Clinical roundtable monograph. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a post-MASCC 2010 discussion. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011;9(1):suppl 1-15.
15. Vidall C, Dielenseger P, Farrell C, Lennan E, Muxagata P, Fernandez-Ortega P, et al. Evidence-based management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a position statement from a European cancer nursing forum. *Eancermedscience.* 2011;5:211.
16. Young A, Dielenseger P, Fernandez Ortega P, Fernandez Perez D, Jones P, Lennan E, et al. Helping patients discuss CINV management: development of a Patient Charter. *Eancermedscience.* 2013;7:296.
17. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4189-98.
18. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):381-6.
19. MASCC/ESMO. Antiemetic Guideline 2016 <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines.2016> [
20. Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK(1) receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides.* 2012;37(1):86-97.
21. Spinelli T, Calcagnile S, Giuliano C, Rossi G, Lanzarotti C, Mair S, et al. Netupitant PET imaging and ADME studies in humans. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(1):97-108.
22. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, et al. The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(2):362-8.
23. Thomas AG, Stathis M, Rojas C, Slusher BS. Netupitant and palonosetron trigger NK1 receptor internalization in NG108-15 cells. *Exp Brain Res.* 2014;232(8):2637-44.
24. Janelsins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(6):757-66.
25. Spinelli T, Moresino C, Baumann S, Timmer W, Schultz A. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus.* 2014;3:389.



Akynzeo[®]
netupitant/palonosetron

**Una dosis
Doble acción
5 días de prevención¹⁻⁴**

1

Dosis

Práctico

Prevención sencilla y eficaz de NaVIQ
con una dosis¹⁻⁴

2

Acción

El poder de la sinergia

Actúa de forma sinérgica sobre 2 vías críticas
para las NaVIQ⁵⁻⁷

5

Días

Eficacia

Prevención eficaz durante 5 días que se mantiene en
múltiples ciclos en pacientes con alto riesgo en NaVIQ¹⁻³

HELSINN
Building quality cancer care together

Distribuido bajo licencia de Helsinn Healthcare S.A., Suiza.

GRÜNENTHAL