



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NETU-PALON/V1/23022016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de netupitant- palonosetrón (Akynzeo®) en la prevención de emesis asociada a quimioterapia moderada y altamente emetógena

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2016

Las náuseas y vómitos son los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento quimioterápico en Oncología, y suponen una alteración importante en la calidad de vida de los pacientes y un factor relevante en la adherencia terapéutica al tratamiento (1). La investigación de nuevos fármacos en los últimos 25 años ha derivado en una mejoría de la tasa de control de la emesis post-quimioterapia de hasta un 70-80%. Los principales grupos farmacoterapéuticos empleados en la actualidad son antagonistas del receptor 5HT₃, antagonistas del receptor taquicínina-NK1 y glucocorticoides. Sin embargo, las tasas de refractariedad al tratamiento permanecen en torno a un 20-30% (2).

La emesis post-quimioterapia se clasifica en tres categorías principales: de inicio agudo, en las primeras 24 horas post-administración del tratamiento, relacionada mayoritariamente con la liberación de serotonina y su interacción con receptores 5HT₃; de inicio tardío, comprendida entre las 24 horas post-quimioterapia y varios días después, asociada con la liberación de sustancia P y la interacción con receptores taquicínina-NK1; anticipatoria, desencadenada por olores, sabores, ansiedad y otros estímulos (3-5).

Tabla 1. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica según el riesgo emetógeno

Riesgo emetógeno	Fase aguda (24 horas)	Fase tardía (día 2-día 5)
Alto	Antagonista 5HT ₃ + dexametasona + antagonista NK1	Dexametasona durante 3 días + antagonista NK1 durante 2 días
Moderado	Antagonista 5HT ₃ + dexametasona	Dexametasona o antagonista 5HT ₃
Bajo	Dexametasona	Ninguno
Mínimo	Ninguno	Ninguno

Modificada de Jordan K et al (5)

Los fármacos quimioterápicos se dividen en cuatro categorías principales, atendiendo a su potencial emetógeno: altamente emetógenos (riesgo de emesis superior al 90%); moderadamente emetógenos (riesgo de emesis 30-90%); de bajo riesgo (riesgo de emesis 10-30%); no emetógenos (riesgo de emesis inferior al 10%).

Las recomendaciones de tratamiento de las principales Guías de Práctica Clínica (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN) están basadas en estas dos clasificaciones (5-9).

En la tabla 1 se muestran las principales recomendaciones de tratamiento preventivo en función del riesgo emetógeno de cada fármaco.

NETUPITANT-PALONOSETRÓN (AKYNZEO®)

Farmacología (15)

Netupitant-palonosetrón ha sido autorizado en adultos para la prevención de náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino, y la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia moderadamente emetógena. Netupitant-palonosetrón se presenta en cápsulas duras de gelatina que contienen 300 mg de netupitant y 0,5 mg de palonosetrón. Netupitant es un antagonista selectivo del receptor de taquicínina NK1 de sustancia P de segunda generación, implicado de forma predominante en la emesis tardía. Palonosetrón es un antagonista altamente selectivo del receptor 5HT₃, implicado en la fase aguda de la emesis post-quimioterapia. Desde un punto de vista farmacológico, en comparación con otros antagonistas de primera generación, palonosetrón presenta mayor potencia farmacológica, mayor vida media y diferente interacción con el receptor, mediante cooperatividad alostérica (si bien este hecho no siempre se traduce en una mayor eficacia clínica) (10,11).

En el desarrollo clínico de netupitant-palonosetrón, se dispone de 5 estudios de bioequivalencia, 18 estudios de farmacocinética, 3 estudios de farmacodinamia, 2 ensayos clínicos pivotaes y 1 estudio con múltiples ciclos de quimioterapia (15).

Posología

La dosis recomendada es 1 cápsula administrada 1 hora antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia, pudiéndose administrar con o sin alimentos. Dado que netupitant es un inhibidor moderado de CYP3A4, la dosis de dexametasona debe reducirse cuando se prescribe junto con netupitant-palonosetrón (14).

Eficacia (12, 16)

La eficacia de netupitant-palonosetrón fue evaluada en dos ensayos clínicos pivotaes (12,13) y en otro ensayo de múltiples dosis (14):

Eficacia antiemética en el ciclo 1 del tratamiento quimioterápico

Evaluación de la eficacia antiemética con quimioterapia altamente emetógena (12)

En el estudio NETU-07-07 de fase II aleatorizado se evaluaron tres dosis de netupitant (100, 200 y 300 mg) combinados con 0,5 mg de palonosetrón frente a 0,5 mg de palonosetrón en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con 694 pacientes en tratamiento con un primer ciclo de quimioterapia basada en cisplatino (altamente emetógena). En este estudio se incluyó además un brazo de tratamiento exploratorio con aprepitant y ondansetrón intravenoso durante 3 días. A todos los pacientes se les administró dexametasona en los días 1-4. El objetivo principal fue la tasa de respuesta completa global (hasta las 120 horas post-quimioterapia), definiendo respuesta completa como la ausencia de emesis sin precisar medicación concomitante durante todo el periodo. Entre los objetivos secundarios se incluyeron la tasa de respuesta durante la fase aguda (0-24 horas), fase tardía (25-120 horas) y en global (0-120 horas).

Los resultados se muestran en la tabla 2. Se observó que la combinación netupitant 300 mg y palonosetrón presentaba mejores resultados para todas las variables estudiadas que palonosetrón en monoterapia. A dosis de netupitant de 100 y 200 mg, las diferencias fueron significativas sólo en la emesis tardía. La combinación de ondansetrón y aprepitant mostró diferencias significativas respecto a

palonosetrón en monoterapia sólo en la fase tardía de la emesis. Aunque no se realizó una comparación estadística formal entre las combinaciones netupitant-palonosetrón y ondansetrón-aprepitant, los resultados de eficacia fueron muy similares entre ambas (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de eficacia para cada grupo de tratamiento

	PALO N=136	NEPA 100 mg N=135	NEPA 200mg N=137	NEPA 300 mg N=135	APR + OND N=134
RC (%)					
FA	89,7	93,3	92,7	98,5†	94,8
FT	80,1	90,4*	91,2†	90,4*	88,8±
FG	76,5	87,4*	87,6*	89,6†	86,6±
Sin emesis (%)					
FA	89,7	93,3	92,7	98,5†	94,8
FT	80,1	90,4*	91,2†	91,9†	89,6±
FG	76,5	87,4*	87,6*	91,1†	87,3±
Sin náuseas (%)					
FA	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0
FT	80,9	81,5	89,8*	90,4†	88,1
FG	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8
Protección completa (%)					
FA	87,5	89,6	88,3	97,0†	89,6
FT	73,5	80,0	87,6†	84,4*	82,1
FG	69,9	76,3	80,3*	83,0†	78,4

*P ≤0.05 del análisis de regresión logística vs palonosetrón (no ajustado para comparaciones múltiples, excepto para la variable principal, RC en FG); † P ≤0.01 del análisis de regresión logística vs palonosetrón (no ajustado para comparaciones múltiples, excepto para la variable principal, RC en FG); ±Análisis de regresión logística en comparación con palonosetrón (P ≤0.05) PALO=palonosetrón; NEPA=netupitant-palonosetrón; APR=aprepitant; OND=ondansetrón; RC: Respuesta Completa FA: fase aguda; FT: fase tardía; FG: fase global. Modificada de Hesketh PJ et al (12).

Evaluación de la eficacia antiemética con quimioterapia moderadamente emetógena (13)

En el ensayo clínico NETU-08-18 de fase III multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble ciego, con control activo, se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única de netupitant-palonosetrón (300 mg/0,5 mg) en comparación con palonosetrón 0,5 mg en pacientes en tratamiento con un primer ciclo de quimioterapia moderadamente emetógena basada en antraciclina y ciclofosfamida (AC) para tratamiento de tumores sólidos (en el momento de la realización del estudio se consideraba quimioterapia moderadamente emetógena, pero las nuevas guías la consideran altamente emetógena). Todos los pacientes recibieron una dosis única de dexametasona oral. El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta completa en la fase tardía (25-120 horas) en el ciclo 1. Los pacientes que concluyeron el estudio podían continuar en una fase de extensión posterior con múltiples ciclos adicionales de quimioterapia.

Un total de 1455 pacientes, aleatorizados en una proporción 1:1, recibieron la medicación del estudio. De estos, un 98,8% (1438) completaron el ciclo 1 y un 88,4% (1286) continuaron en la fase de extensión en los ciclos posteriores.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 3. El estudio demostró que la combinación netupitant-palonosetrón era superior a palonosetrón en monoterapia para el control de la emesis en la fase tardía en el ciclo 1 post-administración de quimioterapia. La eficacia antiemética se mantuvo en ciclos sucesivos durante la fase de extensión. Asimismo se evaluó el impacto de las náuseas y vómitos en la vida diaria de los pacientes empleando el índice FLIE ("Functional Living Index-Emesis"); la proporción de pacientes sin

impacto en su vida diaria, medido a través del índice FLIE, fue significativamente superior con la combinación, con una diferencia de un 6,3% (78,5% frente a 72,1%).

Tabla 3. Resultados de los objetivos principales y secundarios de eficacia al término del ciclo 1

	NEPA (300 mg/ 0,5 mg) N=724 %	PALO (0.5 mg) N=725 %
Variable principal		
Respuesta completa: Fase tardía	76,9*	69,5
Variables secundarias		
Respuesta completa: Fase aguda	88,4†	85,0
Fase global	74,3±	66,6

*P=0,001; †P=0,047; ±P=0,001. Modificada de Aapro M (13).

Eficacia antiemética evaluada en múltiples ciclos de tratamiento (14)

En el ensayo clínico NETU-10-29 de fase III, aleatorizado, doble ciego se evaluó la seguridad y la eficacia (como objetivo secundario) de una dosis única de netupitant-palonosetrón (300 mg/0,5 mg) + dexametasona en 413 pacientes tratados con múltiples ciclos de quimioterapia alta y moderadamente emetógena. Se excluyeron las pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia moderadamente emetógena basada en antraciclina y ciclofosfamida. En el brazo control se incluyó aprepitant durante 3 días + palonosetrón el día 1+ dexametasona. En los esquemas de quimioterapia altamente emetógena la dexametasona se administró los días 1-4, mientras que en los esquemas de quimioterapia moderadamente emetógena sólo se administró el día 1 del ciclo. Se aleatorizó en una proporción 3:1. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta completa en la fase global (0-120 horas) para cada ciclo.

Los resultados demostraron que la combinación netupitant-palonosetrón presentaba un perfil adecuado de seguridad. Sin embargo, en cuanto a la eficacia, netupitant-palonosetrón fue sólo ligeramente superior a palonosetrón-aprepitant, con diferencias no significativas de 2-7%. No se encontraron diferencias de eficacia entre los diferentes tipos de quimioterapia.

Seguridad (15)

La seguridad de netupitant-palonosetrón se evaluó en tres ensayos clínicos controlados frente a tratamientos activos, en un total de 1.538 pacientes, incluyendo 1.169 pacientes tratados con al menos un ciclo de quimioterapia altamente emetógena o moderadamente emetógena. Globalmente, la mayoría de efectos adversos fueron leves y relacionados con el tratamiento quimioterápico. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea (3,6%), estreñimiento (3%) y fatiga (1,2%). Ninguna de ellas fue grave y su incidencia fue similar en pacientes tratados con palonosetrón en monoterapia (0,5 mg). Netupitant-palonosetrón no se asoció a cambios electrocardiográficos significativos y la incidencia de éstos fue similar a la de la asociación aprepitant-ondansetrón.

La interacción de netupitant con el citocromo CYP3A4 se asocia con un incremento de la exposición sistémica de los agentes quimioterápicos que se metabolizan por esta vía (como docetaxel y

etopósido), así como a otros fármacos como dexametasona, eritromicina, ketoconazol y benzodiacepinas (midazolam, alprazolam, triazolam). Asimismo, es preciso tener precaución con la administración concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (como antagonistas selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ISRN), en cuyo contexto se han descrito casos de síndrome serotoninérgico. Dado que netupitant-palonosetrón no es metabolizado por CYP2C9, no presenta interacción con fármacos metabolizados por este citocromo, como warfarina. Asimismo, tampoco presenta interacción con contraceptivos orales (15).

DISCUSIÓN

Previamente al desarrollo de la combinación netupitant-palonosetrón, palonosetrón en monoterapia ha sido comparado con otros antagonistas de los receptores 5HT₃, como dolasetrón, ondansetrón y granisetrón (16-19) en ensayos de no inferioridad, no habiendo hasta el momento evidencias consistentes de que palonosetrón en monoterapia sea superior a otras alternativas terapéuticas.

Con respecto a la combinación netupitant-palonosetrón, los estudios in vitro observaron una sinergia positiva en la interacción de ambas vías a nivel intracelular (5HT₃-NK1) (20-23). En los ensayos clínicos esta sinergia se tradujo en el beneficio clínico esperable para la combinación, con mejores resultados de eficacia en comparación con palonosetrón en monoterapia, aunque sin diferencias notables en la comparación con otros esquemas de tratamiento. En uno de los estudios pivotaes (13), netupitant-palonosetrón no mostró resultados significativamente superiores a la combinación ondansetrón-aprepitant. Asimismo, en el estudio NETU-10-2, las diferencias con respecto a aprepitant y palonosetrón fueron numéricamente pequeñas y estadísticamente no significativas (2-6%). En el estudio NETU-08-18, el análisis exploratorio del índice funcional de la calidad de vida FLIE mostró diferencias de 6,3%, que si bien eran estadísticamente significativas, numéricamente eran pequeñas (14). No hay otros estudios comparativos que evalúen el beneficio clínico de la combinación netupitant-palonosetrón frente a otras combinaciones de antagonistas 5HT₃-NK1. Por lo tanto, por el momento no hay suficiente evidencia que justifique el valor añadido de la combinación netupitant-palonosetrón frente a otras combinaciones de fármacos de la misma clase, y las evidencias obtenidas hasta ahora señalan una eficacia comparable con ondansetrón y aprepitant y un impacto discutible en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con quimioterapia a través del control de la emesis en pacientes tratados con quimioterapia alta y moderadamente emetógena (esta última basada en esquemas tipo AC, actualmente considerada altamente emetógena).

En cuanto a la seguridad, el perfil de efectos adversos fue similar entre los diferentes grupos de tratamiento, en todos los estudios analizados. Aunque algunos estudios previos señalan que palonosetrón no genera alteraciones electrocardiográficas, tanto en pacientes en tratamiento quimioterápico como en voluntarios sanos (24-26), en los ensayos clínicos la incidencia de bradicardia, prolongación del QTc y de bloqueo de rama izquierda fueron comparables con otros antagonistas de 5HT₃. Deben tenerse en cuenta las interacciones de netupitant vía CYP3A4 con quimioterápicos y otros medicamentos.

Finalmente, desde el punto de vista de la práctica clínica asistencial, la combinación netupitant-palonosetrón podría facilitar el cumplimiento de las recomendaciones de las Guías Clínicas en la fase aguda de la emesis (tabla 1), con una forma farmacéutica combinada que permite la administración conjunta de ambos

fármacos antes del inicio del ciclo de quimioterapia, y con una vía de administración cómoda para el paciente en relación a otras alternativas terapéuticas existentes, (aunque esta posible mejora tampoco ha sido demostrada en estudios).

CONCLUSIÓN

La combinación netupitant-palonosetrón mostró mejores resultados de eficacia que la monoterapia con palonosetrón. Sin embargo, la evidencia de la comparación con otras combinaciones es escasa y los datos clínicos de eficacia y seguridad obtenidos hasta ahora sitúan a netupitant-palonosetrón como una alternativa terapéutica adicional. Por tanto, aunque ha demostrado ser eficaz y seguro, se requieren estudios adicionales para demostrar su valor añadido con respecto al tratamiento estándar actual.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Hesketh P.J., 2005. Management of nausea and vomiting in cancer treatment: introduction, scope of the problem. In: Hesketh, P.J. (Ed.), Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA.
2. Stern RM, Koch KL, Andrews PLR, editors. Nausea: mechanisms and management. New York: Oxford University Press; 2011.
3. Aapro M.S, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. Supportive Care Cancer. 2005;13,117-121.
4. Roila F., Donati D., Tamperi S., Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. Support Care Cancer. 2002;10:88-95.
5. Jordan K1, Gralla R2, Jahn F3, Molassiotis A4. International antiemetic guidelines on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. Europ J Pharmacol. 2014;722:197-202.
6. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. 2011; J.Clin.Oncol.29,4189-4198.
7. Ettinger D.S., Dwight D., Kris M.G., 2013. National comprehensive cancer network: antiemesis, Clinical Practice Guidelines in Oncology, 1st ed. NCCN, Jenkintown.
8. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Einhorn L.H., Ballatori E., Bria E., Clark-Snow R.A., Espersen B.T., Feyer P., Grunberg S.M., Hesketh P.J., Jordan K., Kris M.G., Maranzano E., Molassiotis A., Morrow G., Olver I., Rapoport B.L., Rittenberg C., Saito M., Tonato M., Warr D. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann.Oncol.2010;21(Suppl.5),v232-v243.

9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). NCCN guidelines for supportive care. Antiemesis. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#supportive. Última actualización 27 de septiembre de 2015.
10. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic, cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging, clinical study. *Ann Oncol*. 2004; 15:330–7.
11. Rojas C, Thomas AG, Alt J, et al. Palonosetron triggers 5-HT₃ receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *J Pharmacol*. 2010; 626:193–9.
12. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G 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: 1340–1346.
13. Aapro M, Rugo H, Rossi G 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: 1328–1333.
14. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A 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: 1333–1339.
15. EPAR de netupitant. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_R_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf. Último acceso: 17 de julio de 2015.
16. Eisenberg P1, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S; 99-04 Palonosetrón Study Group. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003 Dec 1; 98(11):2473–82.
17. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetrón with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003 Oct; 14(10):1570–7.
18. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F, Macciocchi A. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Sep; 17(9):1441–9.
19. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, Kitagawa C, Ogura T, Mitsuhashi S. Palonosetrón plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb; 10(2):115–24.
20. Hu, W.P., You X.H., Guan B.C., Ru L.Q., Chen J.G., Li Z.W. SubstanceP potentiates 5-HT₃ receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons. *Neurosci.Lett*. 2004; 365,147–152.
21. Minami M, Endo T, Yokota H, Ogawa T, Nemoto M, Hamaue N, Hirafuji M, Yoshioka M, Nagahisa A. Andrews, P.L. Effects of CP-99,994, a tachykinin NK(1) receptor antagonist, on abdominal afferent vagal activity in ferrets: evidence for involvement of NK(1) and 5-HT(3) receptors. *Eur.J. Pharmacol*. 2001; 428,215–220.
22. Stathis M., Pietra C., Rojas C., Slusher B.S. Inhibition of substance P- mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetrón exhibit synergistic effects. *Eur.J.Pharmacol*. 2012; 689,25–30.
23. Darmani N.A., Chebolu S., Amos B., Alkam T. Synergistic antiemetic interactions between serotonergic 5-HT(3) and tachykinergic NK(1)-receptor antagonists in the least shrew (*Cryptotisparva*). *Pharmacol.Biochem.Behav*. 2011; 99, 573–579.
24. Yavas C, Dogan U, Yavas G, Araz M, Ata OY. Acute effect of palonosetrón on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Support Care Cancer*. 2012; 20(10):2343–2347.
25. Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, Yavas C, Ata OY, Ozdemir K. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(4):462–468.
26. Boyer EW, Shanon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352:1112–20.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

Joaquín Sáez Peñataro

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.