

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 300 mg de netupitant e cloridrato de palonossetrom equivalente a 0,5 mg de palonossetrom.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 7 mg de sorbitol (E420) e 20 mg de sacarose. Também poderá conter vestígios de lecitina derivada da soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula de gelatina opaca de tamanho “0” (21,7 mm de comprimento) com corpo branco e cabeça em tom de caramelo, com “HE1” impresso no corpo. A cápsula encontra-se cheia com três comprimidos e uma cápsula mole.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Akynzeo é indicado em adultos para a:

- Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica altamente emetogénica, à base de cisplatina.
- Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Deve administrar-se uma cápsula de 300 mg/0,5 mg aproximadamente uma hora antes do início de cada ciclo de quimioterapia.

A dose oral recomendada de dexametasona deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com cápsulas de netupitant/palonossetrom (ver secção 4.5 e o esquema de administração dos estudos clínicos na secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico nos doentes idosos. Deve ter-se precaução ao utilizar-se este medicamento em doentes com mais de 75 anos de idade, devido à semivida longa das substâncias ativas e à experiência limitada nesta população.

Compromisso renal

Não é considerado necessário fazer-se um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A excreção renal do netupitant é desprezável. O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos do palonossetrom. A exposição sistémica total ao palonossetrom intravenoso aumentou aproximadamente 28% no compromisso renal grave em relação a indivíduos saudáveis. A farmacocinética do palonossetrom ou do netupitant não foi estudada em indivíduos com doença renal em fase terminal a exigirem hemodiálise e não estão disponíveis dados sobre a eficácia ou segurança das cápsulas de netupitant/palonossetrom nestes doentes. Por conseguinte, deve evitar-se a sua utilização nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação de Child-Pugh de 5-8). Os dados existentes em doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child Pugh ≥ 9) são limitados. Uma vez que a utilização em doentes com compromisso hepático grave pode estar associada a um aumento da exposição ao netupitant, este medicamento deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Akynzeo cápsulas na população pediátrica não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

A cápsula deve ser engolida inteira e não deve ser aberta uma vez que contém 4 componentes farmacêuticos individuais que devem ser administrados ao mesmo tempo.

A mesma pode ser tomada com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Obstipação

Dado que o palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a sua administração (ver secção 4.8).

Síndrome da serotonina

Tem havido notificações de síndrome da serotonina com a utilização de antagonistas do 5-HT₃, quer isoladamente, quer em associação com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina [ISRS] e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina [IRSN]). Aconselha-se uma observação adequada dos doentes para ver se existem sintomas do tipo síndrome da serotonina (ver secção 4.8).

Prolongamento de QT

Foi conduzido um estudo do ECG em voluntários adultos saudáveis do sexo masculino e feminino com 200 mg ou 600 mg de netupitant oral, administrados em associação com, respetivamente, 0,5 mg ou 1,5 mg de palonossetrom oral. O estudo não demonstrou haver efeitos clinicamente importantes nos

parâmetros do ECG: a estimativa pontual maior do intervalo QTc corrigido para o placebo e início do estudo foi de 7,0 ms (limite superior unilateral do intervalo de confiança de 95% de 8,8 ms) foi observada 16 horas após a administração de doses supraterapêuticas (600 mg de netupitant e 1,5 mg de palonossetrom). O limite superior do intervalo de confiança de 95% das estimativas pontuais do intervalo QTcI corrigido para o placebo e início do estudo situou-se constantemente nos 10 ms em todos os pontos temporais ao longo de 2 dias após a administração da substância em estudo.

Contudo, dado que as cápsulas de netupitant/palonossetrom contêm um antagonista do recetor 5-HT₃, deve ter-se precaução ao utilizar-se concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em doentes que têm um prolongamento do intervalo QT ou que têm probabilidade para tal. Estas afeções incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento de QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmia, distúrbios da condução e em doentes que estejam a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que conduzam a um prolongamento de QT ou a anomalias eletrolíticas. A hipocaliemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração.

Deve ter-se precaução em doentes com compromisso hepático grave, uma vez que os dados disponíveis nestes doentes são limitados.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber concomitantemente substâncias ativas administradas por via oral, que sejam metabolizadas primariamente pelo CYP3A4 e com um intervalo terapêutico estreito (ver secção 4.5).

Agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4

O netupitant é um inibidor moderado do CYP3A4 e pode aumentar a exposição de agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4, p. ex., o docetaxel (ver secção 4.5). Como tal, os doentes devem ser monitorizados para ver se há um aumento da toxicidade dos agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4, incluindo o irinotecano. Para além disso, o netupitant também pode afetar a eficácia de agentes quimioterapêuticos que requerem ativação através do metabolismo do CYP3A4.

Excipientes

Este medicamento contém 7 mg de sorbitol (E420) em cada cápsula. Deve ter-se em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (E420) (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta. O conteúdo de sorbitol (E420) nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

Este medicamento também contém 20 mg de sacarose por cápsula. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Também pode conter vestígios de lecitina derivada da soja. Como tal, os doentes com hipersensibilidade conhecida ao amendoim ou à soja devem ser cuidadosamente monitorizados para ver se existem sinais de uma reação alérgica (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando as cápsulas de netupitant/palonossetrom são utilizadas concomitantemente com outro inibidor do CYP3A4, as concentrações plasmáticas do netupitant podem aumentar. Quando este medicamento é utilizado concomitantemente com medicamentos que induzem a atividade do CYP3A4, as concentrações plasmáticas do netupitant podem ficar reduzidas e isto pode resultar numa diminuição

da eficácia. Este medicamento pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que sejam metabolizados através do CYP3A4.

No ser humano, o netupitant é eliminado principalmente por metabolismo hepático mediado pelo CYP3A4 com uma excreção renal marginal. No ser humano, o netupitant com uma dose de 300 mg é um substrato e um inibidor moderado do CYP3A4. O palonossetrom é eliminado do organismo tanto por excreção renal como por vias metabólicas, sendo estas últimas mediadas por múltiplas enzimas CYP. O palonossetrom é metabolizado principalmente pelo CYP2D6, havendo uma contribuição menor das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos *in vitro*, o palonossetrom não inibe nem induz a isoenzima do citocromo P450 com concentrações clinicamente relevantes.

Interação entre o netupitant oral e o palonossetrom oral:

Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o netupitant oral e o palonossetrom oral.

Interação com substratos do CYP3A4:

Dexametasona

A coadministração de uma dose única de 300 mg de netupitant com um regime de dexametasona (20 mg no Dia 1, seguidos de 8 mg duas vezes por dia desde o Dia 2 ao Dia 4) aumentou significativamente a exposição à dexametasona de forma dependente do tempo e da dose. A AUC₀₋₂₄ (Dia 1), a AUC₂₄₋₃₆ (Dia 2), e a AUC₈₄₋₁₀₈ e a AUC_{84-∞} (Dia 4) da dexametasona aumentaram 2,4 vezes com a coadministração de 300 mg de netupitant. O perfil farmacocinético do netupitant permaneceu inalterado quando administrado em associação com a dexametasona.

Como tal, a dose de dexametasona oral deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com as cápsulas de netupitant/palonossetrom (ver secção 4.2).

Medicamentos quimioterapêuticos (docetaxel, etoposido, ciclofosfamida)

A exposição ao docetaxel e ao etoposido aumentou 37% e 21%, respetivamente, quando coadministrados com as cápsulas de netupitant/palonossetrom. Não se observou um efeito consistente com a ciclofosfamida após a coadministração do netupitant.

Contraceptivos orais

Quando administradas com uma dose única oral de 60 µg de etinilestradiol e 300 µg de levonorgestrel, as cápsulas de netupitant/palonossetrom não tiveram um efeito significativo na AUC do etinilestradiol e aumentou a AUC do levonorgestrel 1,4 vezes; não é provável que hajam efeitos clínicos na eficácia da contraceção hormonal. Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética do netupitant e do palonossetrom.

Eritromicina e midazolam

A exposição à eritromicina e ao midazolam aumentou aproximadamente 1,3 e 2,4 vezes, respetivamente, quando cada um foi coadministrado com o netupitant. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes. O perfil farmacocinético do netupitant não foi afetado pela administração concomitante de midazolam ou de eritromicina. Deve ter-se em consideração os efeitos potenciais do aumento das concentrações plasmáticas do midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ao coadministrarem-se estas substâncias ativas com as cápsulas de netupitant/palonossetrom.

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

Tem havido notificações de síndrome da serotonina após a utilização concomitante de antagonistas do 5-HT₃ e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS, tais como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram e IRSN, tais como a venlafaxina ou a duloxetina) (ver secção 4.4).

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do Akynzeo

O netupitant é metabolizado principalmente pelo CYP3A4; como tal, a coadministração com medicamentos que inibem ou induzem a atividade do CYP3A4 pode influenciar as concentrações plasmáticas do netupitant. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina) deve ser evitada. Além disso, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes a receber substâncias ativas administradas concomitantemente por via oral, com um intervalo terapêutico estreito, que são metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo e quinidina.

Efeito do cetoconazol e da rifampicina

A administração de cetoconazol, um inibidor do CYP3A4, com as cápsulas de netupitant/palonossetrom aumentou a AUC do netupitant 1,8 vezes e a C_{max} 1,3 vezes em comparação com a administração de cápsulas de netupitant/palonossetrom isoladamente. A coadministração com cetoconazol não afetou a farmacocinética do palonossetrom.

A administração de rifampicina, um indutor do CYP3A4, com Akynzeo isoladamente, diminuiu a AUC do netupitant 5,2 vezes e a C_{max} 2,6 vezes. A coadministração de rifampicina não afetou a farmacocinética do palonossetrom. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina) deve ser evitada.

Interações adicionais

É improvável que as cápsulas de netupitant/palonossetrom interajam com medicamentos que sejam substratos da gp-P. O netupitant não é um substrato da gp-P. Não se observaram alterações na farmacocinética da digoxina quando se administrou netupitant no Dia 8 de um regime de 12 dias com digoxina.

É improvável que haja inibição da proteína transportadora de efluxo BCRP e da isoenzima UGT2B7 da glucuronidação pelo netupitant e pelos seus metabolitos e, caso ocorra, a mesma apresenta uma relevância clínica mínima.

Os dados *in vitro* mostram que o netupitant inibe a UGT2B7, não estando estabelecida a amplitude de um tal efeito no enquadramento clínico. Recomenda-se precaução ao associar-se o netupitant a um substrato oral desta enzima (p. ex., zidovudina, ácido valproico, morfina).

Os dados *in vitro* sugerem que o netupitant inibe a proteína transportadora de efluxo BCRP. A relevância clínica deste efeito não está estabelecida.

Os dados *in vitro* mostram que o netupitant é um inibidor da gp-P. Num estudo efetuado em voluntários saudáveis, o netupitant não afetou a exposição da digoxina, um substrato da gp-P, que aumentou a sua C_{max} 1,09 vezes [IC de 90% 0,9-1,31]. Não se exclui que este efeito possa ser mais acentuado, e nesse caso clinicamente relevante, em doentes oncológicos, especialmente naqueles com função renal anormal. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando o netupitant é associado à digoxina ou a outros substratos da gp-P, tais como, o dabigatran ou a colquicina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas ou engravidar enquanto estiverem a fazer tratamento com as cápsulas de netupitant/palonossetrom. Antes do tratamento deve efetuar-se um teste de gravidez em todas as mulheres na pré-menopausa. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e até um mês após o tratamento com este medicamento.

Gravidez

Netupitant

A quantidade de dados sobre a utilização de netupitant em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos teratogênicos no coelho, sem existência de uma margem de segurança (ver secção 5.3).

Palonossetrom

A quantidade de dados sobre a utilização de palonossetrom em mulheres grávidas é inexistente. Os dados obtidos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de palonossetrom no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

As cápsulas de netupitant/palonossetrom são contraindicadas durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o palonossetrom ou o netupitant são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. As cápsulas de netupitant/palonossetrom não devem ser utilizadas durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com este medicamento e durante 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Netupitant

Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais.

Palonossetrom

Observou-se degeneração do epitélio seminífero em estudos no rato (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos das cápsulas de netupitant/palonossetrom sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Uma vez que pode induzir tonturas, sonolência ou fadiga, os doentes devem ser advertidos a não conduzirem ou utilizarem máquinas se os referidos sintomas ocorrerem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas frequentes notificadas com as cápsulas de netupitant/palonossetrom foram cefaleias (3,6%), obstipação (3,0%) e fadiga (1,2%).

Lisa tabelada de reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos corporais e frequências do MedDRA.

A seguinte convenção foi utilizada para a classificação da frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Muito raros ($< 1/10\ 000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
<i>Infeções e infestações</i>			Cistite
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitose	Linfocitose
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Diminuição do apetite	Hipocaliemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		Insónia	Psicose aguda
			Alteração do humor
			Distúrbios do sono
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Tonturas	Hipoestesia
			Sonolência
<i>Afeções oculares</i>			Conjuntivite
			Visão turva
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	Acufeno
<i>Cardiopatias</i>		Bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau	Arritmia
		Cardiomiopatia	Bloqueio aurículo-ventricular de segundo grau
		Distúrbios da condução	Bloqueio de ramo esquerdo
		Taquicardia	Bloqueio de ramo direito
			Incompetência da válvula mitral
			Isquemia do miocárdio
			Extrassístoles ventriculares
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão	Afrontamentos
			Hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Soluços	
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação	Distensão abdominal	Boca seca
		Dor abdominal	Disfagia
		Diarreia	Erução
		Dispepsia	Hemorroidas
		Flatulência	Língua saburrosa
		Náuseas	Vómitos
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Alopecia	Eritema
		Urticária	Prurido
			Erupção cutânea
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Dores de costas
			Dor nas extremidades

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Astenia	Sensação de calor
			Dor torácica não cardíaca
			Paladar anormal
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento das transaminases hepáticas	Aumento da bilirrubina no sangue
		Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Aumento da creatina fosfocinase no sangue
		Aumento da creatinina no sangue	Aumento da creatinaquinase MB no sangue
		Prolongamento do QT no eletrocardiograma	Aumento da ureia no sangue
			Depressão do segmento ST no eletrocardiograma
			Segmento ST-T anormal no eletrocardiograma
			Aumento da mioglobina no sangue
			Aumento da contagem de neutrófilos
		Aumento da troponina	

Os dados da pós-comercialização indicam que o perfil de reações adversas é, em geral, semelhante ao observado em ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Netupitant:

Não foram atribuídas reações adversas frequentes ao netupitant, o componente novo da combinação fixa.

Palonossetrom:

Foram notificados casos de obstipação com impactação fecal associados ao palonossetrom 0,75 mg que exigiram hospitalização.

Para além disso, foram notificadas como reações adversas com o palonossetrom oral, inchaço dos olhos, dispneia e mialgias, mas estas não foram observadas durante o desenvolvimento deste medicamento. Todas estas reações foram pouco frequentes.

Foram notificados casos muito raros de anafilaxia, reações anafiláticas/anafilactoides e choque com a utilização de palonossetrom intravenoso após a introdução no mercado. Os sinais podem incluir urticária, prurido, angioedema, tensão arterial baixa, aperto na garganta, aperto no peito, dispneia, perda de consciência.

Também foram notificados casos de síndrome da serotonina. Os sinais podem incluir tremores, agitação, sudorese, movimentos mioclónicos, hipertonia e febre.

Cápsulas da associação de netupitant e palonossetrom:

Este medicamento pode conter vestígios de lecitina derivada de soja. Por conseguinte, os doentes com hipersensibilidade conhecida ao amendoim ou à soja devem ser monitorizados de perto quanto a sinais de uma reação alérgica. Os sinais podem incluir urticária, erupção cutânea, prurido, dificuldade em

respirar ou engolir, inchaço da boca, face, lábios, língua ou garganta e, por vezes, uma queda da tensão arterial.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Com base na experiência em indivíduos saudáveis expostos a 600 mg de netupitant em associação com 1,50 mg de palonossetrom, os potenciais sintomas agudos de sobredosagem são cefaleias, tonturas, obstipação, ansiedade, palpitações, humor eufórico e dor nas pernas. Em caso de sobredosagem, o medicamento deve ser descontinuado e deve proporcionar-se um tratamento de suporte geral e monitorização do doente. Dada a atividade antiemética do netupitant e do palonossetrom, a emese induzida por medicamentos pode não ser eficaz. Não foram efetuados estudos de diálise. Contudo, devido ao grande volume de distribuição do palonossetrom e do netupitant, é pouco provável que a diálise seja um tratamento eficaz para a sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, antagonistas da serotonina (5-HT₃); código ATC: A04AA55

Mecanismo de ação

O netupitant é um antagonista seletivo dos recetores da substância P/neurocinina 1 (NK₁) humana.

O palonossetrom é um antagonista dos recetores 5-HT₃ com uma forte afinidade de ligação para este recetor e pouca ou nenhuma afinidade para outros recetores. As substâncias quimioterapêuticas produzem náuseas e vômitos ao estimularem a libertação de serotonina das células enterocromafinas do intestino delgado. De seguida, a serotonina ativa os recetores 5-HT₃ situados nos aferentes vagais iniciando assim o reflexo do vômito.

A emese tardia tem sido associada à ativação dos recetores da neurocinina 1 (NK₁) da família da taquicinina (largamente distribuídos no sistema nervoso central e periférico) pela substância P. Conforme demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*, o netupitant inibe as respostas mediadas pela substância P.

O netupitant demonstrou atravessar a barreira hemato-encefálica com uma ocupação dos recetores NK₁ de 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% e 76,0% no corpo estriado às 6, 24, 48, 72 e 96 horas, respetivamente, após a administração de 300 mg de netupitant.

Eficácia e segurança clínicas

Foi demonstrado em dois estudos de referência separados que a administração oral de Akynzeo em associação com dexametasona previne as náuseas e vômitos agudos e tardios associados à quimioterapia oncológica altamente e moderadamente emetogénica.

Estudo de quimioterapia altamente emetogénica (Highly Emetogenic Chemotherapy - (HEC) study)
Num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, controlado, com 694 doentes, comparou-se a eficácia e a segurança de doses únicas de netupitant oral em

associação com palonossetrom oral com a administração de uma dose única oral de palonossetrom em doentes oncológicos a receberem um regime quimioterapêutico que incluía cisplatina (dose mediana = 75 mg/m²). Avaliou-se a eficácia do Akynzeo em 135 doentes que receberam uma dose oral única (300 mg de netupitant e 0,5 mg de palonossetrom) e em 136 doentes que receberam 0,5 mg de palonossetrom isoladamente, por via oral.

Os regimes de tratamento para os braços do Akynzeo e do palonossetrom 0,5 mg encontram-se apresentados na tabela a seguir.

Tabela 2: Regime de tratamento antiemético oral — Estudo HEC

Regime de tratamento	Dia 1	Dias 2 a 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonossetrom 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Dexametasona 8 mg uma vez por dia
Palonossetrom	Palonossetrom 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Dexametasona 8 mg duas vezes por dia

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de resposta completa (RC) (definida como ausência de episódios eméticos, ausência de medicação de resgate) no período de 120 horas (fase global) após o início da administração de quimioterapia altamente emetogénica.

Um resumo dos resultados chave deste estudo é apresentado na tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Proporção de doentes a receberem quimioterapia com cisplatina que responderam por grupo e fase de tratamento

	Akynzeo N=135 %	Palonossetrom 0,5 mg N=136 %	Valor de <i>p</i>
Parâmetro de avaliação primário			
Resposta completa			
Fase global [§]	89,6	76,5	0,004
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda [‡]	98,5	89,7	0,007
Fase tardia [†]	90,4	80,1	0,018
Ausência de emese			
Fase aguda	98,5	89,7	0,007
Fase tardia	91,9	80,1	0,006
Fase global	91,1	76,5	0,001
Ausência de náuseas significativas			
Fase aguda	98,5	93,4	0,050
Fase tardia	90,4	80,9	0,004
Fase global	89,6	79,4	0,021

‡Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com cisplatina.

‡Fase tardia: 25 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

§Global: 0 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

Estudo de quimioterapia moderadamente emetogénica ((Moderately Emetogenic Chemotherapy - (MEC) study)

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, com controlo ativo, de superioridade, comparou-se a eficácia e a segurança de uma dose única oral de Akynzeo com uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom em doentes oncológicos para os quais tinha sido planeado receber o primeiro ciclo de um regime com uma antraciclina e ciclofosfamida para o tratamento de um tumor maligno sólido. Na altura do estudo, os regimes quimioterapêuticos contendo antraciclina-ciclofosfamida eram considerados moderadamente emetogénicos. As diretrizes recentes atualizaram estes regimes para altamente emetogénicos.

Todos os doentes receberam uma dose única oral de dexametasona.

Tabela 4: Regime de tratamento antiemético oral — Estudo MEC

Regime de tratamento	Dia 1	Dias 2 a 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonossetrom 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Nenhum tratamento antiemético
Palonossetrom	Palonossetrom 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Nenhum tratamento antiemético

Depois de completarem o ciclo 1, os doentes tinham a opção de participar num prolongamento com ciclos múltiplos, no qual recebiam o mesmo tratamento que lhes tinha sido alocado no ciclo 1. Não havia qualquer limite pré-especificado para o número de ciclos consecutivos repetidos para qualquer doente. Um total de 1450 doentes (Akynzeo n=725; palonossetrom n=725) receberam a medicação em estudo. Destes, 1438 doentes (98,8%) completaram o ciclo 1 e 1286 doentes (88,4%) continuaram com o tratamento no prolongamento de ciclos múltiplos. Um total de 907 doentes (62,3%) completaram o prolongamento de ciclos múltiplos até a um máximo de oito ciclos de tratamento.

Um total de 724 doentes (99,9%) foram tratados com ciclofosfamida. Todos os doentes foram tratados adicionalmente com doxorubicina (68,0%) ou com epirrubina (32,0%).

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de RC na fase tardia, 25-120 horas após o início da administração da quimioterapia.

Um resumo dos resultados chave deste estudo é apresentado na tabela a seguir.

Tabela 5: Proporção de doentes a receberem quimioterapia com antraciclina e ciclofosfamida que responderam por grupo e fase de tratamento – ciclo 1

	Akynzeo N=724 %	Palonossetrom 0,5 mg N=725 %	Valor de <i>p</i> *
Parâmetro de avaliação primário			
Resposta completa			
Fase tardia [†]	76,9	69,5	0,001
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda [‡]	88,4	85,0	0,047
Fase global [§]	74,3	66,6	0,001
Ausência de emese			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardia	81,8	75,6	0,004
Fase global	79,8	72,1	<0,001
Ausência de náuseas significativas			
Fase aguda	87,3	87,9	N.S.
Fase tardia	76,9	71,3	0,014
Fase global	74,6	69,1	0,020

* Valor de *p* a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por classe etária e região.

[‡]Fase aguda: 0 a 24 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

[†]Fase tardia: 25 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

[§]Global: 0 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

Os doentes continuaram com o prolongamento de ciclos múltiplos durante 7 ciclos adicionais de quimioterapia. A atividade antiemética do Akynzeo manteve-se durante ciclos repetidos para os doentes que continuaram em cada um dos ciclos múltiplos.

O impacto das náuseas e vômitos na vida diária dos doentes foi avaliado utilizando o Índice de Vida Funcional - Emese (*Functional Living Index-Emesis* [FLIE]). A proporção de doentes sem impacto Global na vida diária foi 6,3% mais elevada (valor de *p* =0,005) no grupo do Akynzeo (78,5%) do que no grupo do palonossetrom (72,1%).

Estudo de segurança dos ciclos múltiplos em doentes a receberem quimioterapia altamente emetogénica ou quimioterapia moderadamente emetogénica

Num estudo separado, um total de 413 doentes a fazerem ciclos iniciais e repetidos de quimioterapia (incluindo regimes com carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e doxorubicina) foram aleatorizados para receberem Akynzeo (n=309) ou aprepitant e palonossetrom (n=104). A segurança e a eficácia mantiveram-se durante todos os ciclos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Akynzeo em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica à base de cisplatina altamente emetogénica e moderadamente emetogénica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Netupitant

Não estão disponíveis dados sobre a biodisponibilidade absoluta do netupitant no ser humano; com base em dados de dois estudos com netupitant intravenoso, estima-se que a biodisponibilidade no ser humano seja superior a 60%.

Em estudos de dose única oral, o netupitant foi mensurável no plasma entre 15 minutos e 3 horas após a administração da dose. As concentrações plasmáticas seguiram um processo de absorção de primeira ordem e atingiram a C_{max} num período de, aproximadamente, 5 horas. Houve um aumento supraproporcional da C_{max} e dos parâmetros da AUC para doses entre os 10 mg e os 300 mg.

Em 82 indivíduos saudáveis, aos quais foi administrada uma dose única oral de 300 mg de netupitant, a concentração plasmática máxima de netupitant (C_{max}) foi de 486 ± 268 ng/ml (média \pm DP) e o tempo mediano até à concentração máxima (T_{max}) foi de 5,25 horas, a AUC foi de $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml. Numa análise agrupada, as mulheres apresentaram uma exposição mais elevada ao netupitant em comparação com os homens; houve um aumento de 1,31 vezes para a C_{max} , um aumento de 1,02 vezes para a AUC e um aumento de 1,36 vezes para a semivida.

A $AUC_{0-\infty}$ e a C_{max} do netupitant aumentaram 1,1 vezes e 1,2 vezes, respetivamente, após uma refeição com um elevado teor de gordura.

Palonossetrom

Após administração oral, o palonossetrom é bem absorvido com a sua biodisponibilidade absoluta a atingir os 97%. Após a administração de doses únicas orais utilizando uma solução tampão, as concentrações máximas médias do palonossetrom (C_{max}) e a área sob a curva concentração-tempo ($AUC_{0-\infty}$) foram proporcionais à dose no intervalo de dose de 3,0 a 80 mcg/kg em indivíduos saudáveis.

Em 36 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, aos quais foi administrada uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom, a concentração plasmática máxima (C_{max}) foi de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (média \pm DP) e o tempo até à concentração máxima (T_{max}) foi de $5,1 \pm 1,7$ horas. Nos indivíduos do sexo feminino (n=18), a AUC média foi 35% mais elevada e a C_{max} média foi 26% mais elevada do que nos indivíduos do sexo masculino (n=18). Em 12 doentes oncológicos aos quais foi administrada uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom, uma hora antes da quimioterapia, a C_{max} foi de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml e a T_{max} foi de $5,1 \pm 5,9$ horas. A AUC foi 30% mais elevada nos doentes oncológicos do que nos indivíduos saudáveis. Uma refeição com um elevado teor de gordura não afetou a C_{max} e a AUC do palonossetrom oral.

Distribuição

Netupitant

Após a administração de uma dose única oral de 300 mg em doentes oncológicos, a distribuição do netupitant caracterizou-se por um modelo bicompartimental com uma depuração sistémica mediana estimada de 20,5 l/h e com um volume de distribuição elevado no compartimento central (486 l). A ligação do netupitant e dos seus dois metabolitos principais, M1 e M3, às proteínas do plasma humano é >99%, para concentrações que variaram entre os 10 e os 1500 ng/ml. O terceiro metabolito principal, o M2, encontra-se ligado em >97% às proteínas do plasma.

Palonossetrom

O palonossetrom tem um volume de distribuição de aproximadamente $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximadamente 62% do palonossetrom encontra-se ligado às proteínas do plasma.

Biotransformação

Netupitant

Foram detetados três metabolitos no plasma humano com doses orais de netupitant iguais ou superiores a 30 mg (o derivado desmetilo, M1; o derivado N-óxido, M2; o derivado OH-metilo, M3). Os estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que o CYP3A4 e, numa menor extensão, o CYP2D6 e o CYP2C9, estão envolvidos no metabolismo do netupitant. Após a administração de uma dose única oral de 300 mg de netupitant, as razões médias do netupitant no plasma/radioatividade no plasma variaram entre 0,13 e 0,49 ao longo de 96 h após a dose. As razões eram dependentes do tempo com os valores a decrescerem gradualmente para além das 24 h depois da dose, o que indica que o netupitant é rapidamente metabolizado. A C_{max} média foi de aproximadamente 11%, 47% e 16% em relação à substância original para o M1, M2 e M3, respetivamente; o M2 teve a AUC mais baixa em relação à substância original (14%), enquanto que as AUC do M1 e do M3 foram de aproximadamente 29% e 33% em relação à substância original, respetivamente. Os metabolitos M1, M2 e M3 demonstraram ser todos farmacologicamente ativos num modelo farmacodinâmico no animal, enquanto que o M3 foi o mais potente e o M2 o menos ativo.

Palonossetrom

O palonossetrom é eliminado por múltiplas vias sendo aproximadamente 50% metabolizado de modo a formar dois metabolitos primários: o N-óxido-palonossetrom e o 6-S-hidroxi-palonossetrom. Cada um destes metabolitos apresenta menos de 1% da atividade antagonista do recetor 5-HT₃ do palonossetrom. Estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que o CYP2D6 e, numa extensão menor, o CYP3A4 e o CYP1A2, estão envolvidos no metabolismo do palonossetrom. Contudo, os parâmetros de farmacocinética clínica não são significativamente diferentes entre os metabolizadores fracos e extensos de substratos do CYP2D6.

Eliminação

Netupitant

Após a administração de uma dose única de Akynzeo, o netupitant é eliminado do organismo de um modo multiexponencial, com uma semivida de eliminação aparente média de 88 horas, em doentes oncológicos.

A depuração renal não é uma via de eliminação significativa para as entidades relacionadas com o netupitant. A fração média de uma dose oral de netupitant excretada inalterada na urina é inferior a 1%; recuperou-se um total de 3,95% e 70,7% da dose radioativa na urina e nas fezes, respetivamente. Aproximadamente metade da radioatividade administrada por via oral na forma de [14C]-netupitant foi recuperada na urina e nas fezes num período de 120 h após a administração da dose. Estimou-se que a eliminação através de ambas as vias estaria completa ao fim do dia 29-30 após a administração da dose.

Palonossetrom

Após a administração de uma dose única de 0,75 mg de [14C]-palonossetrom a seis indivíduos saudáveis, 85% a 93% da radioatividade total foi excretada na urina, e 5% a 8% foi eliminada nas fezes. A quantidade de palonossetrom inalterado excretado na urina representou aproximadamente 40% da dose administrada. Em indivíduos saudáveis, aos quais foi administrado 0,5 mg de palonossetrom em cápsulas, a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do palonossetrom foi de 37 ± 12 horas (média \pm DP) e, em doentes oncológicos, a $t_{1/2}$ foi de 48 ± 19 horas. Após uma dose única de aproximadamente 0,75 mg de palonossetrom intravenoso, a depuração corporal total do palonossetrom em indivíduos saudáveis foi de 160 ± 35 ml/h/kg (média \pm DP) e a depuração renal foi de $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Populações especiais

Compromisso hepático

Netupitant

As concentrações máximas e a exposição total do netupitant aumentaram em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n=8), moderado (n=8) e grave (n=2) em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes, embora tenha havido uma variabilidade individual pronunciada tanto nos indivíduos com compromisso hepático como nos indivíduos saudáveis. A exposição ao netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) foi, respetivamente, 11%, 28% e 19% mais elevada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e 70%, 88% e 143% mais elevada naqueles com compromisso hepático moderado, em comparação com os indivíduos saudáveis correspondentes. Como tal, não é necessário fazer um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados existentes nos doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child Pugh ≥ 9) são limitados.

Palonossetrom

O compromisso hepático não afeta a depuração corporal total do palonossetrom de forma significativa em comparação com indivíduos saudáveis. Apesar da semivida de eliminação terminal e a exposição sistémica média do palonossetrom se encontrarem aumentadas nos indivíduos com compromisso hepático grave, isto não justifica uma redução da dose.

Compromisso renal

Netupitant

Não foram efetuados estudos específicos para avaliar o netupitant em doentes com compromisso renal. No ensaio de ADME, menos de 5% de todo o material relacionado com o netupitant foi excretado na urina e menos de 1% da dose de netupitant foi eliminada inalterada na urina e, por conseguinte, qualquer acumulação de netupitant ou dos seus metabolitos após uma dose única seria desprezável. Para além disso, o estudo de farmacocinética populacional não revelou haver qualquer correlação entre os parâmetros PK do netupitant e os marcadores de disfunção renal.

Palonossetrom

O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta os parâmetros PK do palonossetrom de forma significativa. A exposição sistémica total ao palonossetrom intravenoso aumentou aproximadamente 28% em doentes com compromisso grave em relação a indivíduos saudáveis. Num estudo de PK populacional, os doentes com uma depuração da creatinina reduzida (CL_{CR}) também apresentaram uma redução na depuração do palonossetrom, mas esta redução não resultaria numa alteração significativa da exposição ao palonossetrom.

Como tal, o Akynzeo pode ser administrado sem ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Nem o netupitant nem o palonossetrom foram avaliados em doentes com doença renal em fase terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Palonossetrom

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Os estudos não clínicos indicam que o palonossetrom, apenas em concentrações muito elevadas, pode bloquear os canais iónicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e prolongar a duração do potencial de ação. A degeneração do epitélio seminífero foi associada ao palonossetrom após um estudo de toxicidade de dose oral repetida com um mês de duração no rato. Os estudos em animais não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou

desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados de estudos em animais em relação à transferência placentária (ver secção 4.6). O palonossetrom não é mutagénico. Doses elevadas de palonossetrom (com cada dose a causar pelo menos 15 vezes a exposição terapêutica no ser humano) aplicadas diariamente durante dois anos causaram um aumento da taxa de tumores hepáticos, neoplasias endócrinas (na tiroide, pituitária, pâncreas, medula suprarrenal) e tumores cutâneos no rato mas não no ratinho. Não se compreende por completo os mecanismos subjacentes, mas dadas as doses elevadas utilizadas e uma vez que o medicamento é de aplicação única no ser humano, estes dados não são considerados relevantes na utilização clínica.

Netupitant e a associação com palonossetrom

Observaram-se efeitos em estudos não clínicos com base na farmacologia de segurança e na toxicidade de doses únicas e repetidas apenas com exposições consideradas acima da exposição máxima no ser humano, indicando haver pouca relevância na utilização clínica. Observou-se fosfolipidose (macrófagos espumosos) com a administração de netupitant após a administração repetida em ratos e cães. Os efeitos foram reversíveis ou parcialmente reversíveis após o período de recuperação. Desconhece-se qual a significância destes achados no ser humano.

Os estudos não clínicos indicam que o netupitant e os seus metabolitos e a associação com o palonossetrom, apenas em concentrações muito elevadas, podem bloquear os canais iónicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e prolongar a duração do potencial de ação. Os estudos reprodutivos em animais com netupitant não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade, parto ou desenvolvimento pós-natal. Observou-se um aumento da incidência de anomalias no posicionamento fetal dos membros e das patas, fusão das esternebras e agenesia de lóbulo pulmonar acessório após a administração diária de netupitant em coelhos com doses iguais ou superiores a 10 mg/kg/dia durante o período de organogénese. Num estudo piloto de determinação da dose no coelho, observou-se fenda palatina, microftalmia e afaquia em quatro fetos de uma ninhada no grupo de 30 mg/kg/dia. Desconhece-se qual a relevância destes achados no ser humano. Não estão disponíveis dados de estudos em animais com o netupitant em relação à transferência placentária e ao aleitamento. O netupitant não é mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Comprimidos de netupitant

Celulose microcristalina (E460)

Monolaurato de sacarose

Povidona K-30

Croscarmelose sódica

Sílica coloidal hidratada

Fumarato sódico de estearilo

Estearato de magnésio

Cápsulas moles de palonossetrom

Conteúdo da cápsula mole

Monocaprilocaprato de glicerol (tipo I)

Glicerol

Oleato de poliglicerol

Água purificada

Butil-hidroxianisol (E320)

Invólucro da cápsula mole

Gelatina

Glicerol
Sorbitol (E420)
1,4-sorbitano
Dióxido de titânio (E171)

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão
Goma laca (parcialmente esterificada)
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alu/Alu.

Embalagem com uma cápsula ou com 4 x 1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

Data da última renovação: 9 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant (na forma de cloridrato de cloreto), o que corresponde a 197,5 mg de netupitant e 0,25 mg de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Após a reconstituição e diluição, 1 ml de solução contém 4,7 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 3,95 mg de netupitant e 0,005 mg de palonossetrom.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 24,8 mg de sódio.

Se for reconstituído e diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução final contém aproximadamente 202 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó amorfo branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Akynzeo é indicado em adultos para a:

- Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica altamente emetogénica, à base de cisplatina.
- Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 235 mg/0,25 mg (o conteúdo de um frasco para injetáveis de pó reconstituído e diluído) administrada sob a forma de uma perfusão com 30 minutos de duração, iniciada aproximadamente 30 minutos antes do início de cada ciclo de quimioterapia (ver secção 6.6). No final da perfusão, a linha de perfusão deve ser lavada com o mesmo solvente para garantir a administração completa do medicamento.

A dose oral recomendada de dexametasona deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com a associação de fosnetupitant e cloridrato de palonossetrom (ver secção 4.5 e o esquema de administração dos estudos clínicos na secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico nos doentes idosos. Deve ter-se precaução ao utilizar-se este medicamento em doentes com mais de 75 anos de idade, devido à semivida longa das substâncias ativas e à experiência limitada nesta população.

Compromisso renal

Não é considerado necessário fazer-se um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A excreção renal do netupitant é desprezável. O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos do palonossetrom. A exposição sistémica total ao palonossetrom intravenoso aumentou aproximadamente 28% no compromisso renal grave em relação a indivíduos saudáveis. A farmacocinética do palonossetrom ou do netupitant não foi estudada em indivíduos com doença renal em fase terminal a exigirem hemodiálise e não estão disponíveis dados sobre a eficácia ou segurança da associação de fosnetupitant e cloridrato de palonossetrom nestes doentes. Por conseguinte, deve evitar-se a sua utilização nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação de Child-Pugh de 5-8). Os dados existentes em doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child Pugh \geq 9) são limitados. Uma vez que a utilização em doentes com compromisso hepático grave pode estar associada a um aumento da exposição ao netupitant, este medicamento deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Akynzeo pó para concentrado para solução para perfusão em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento deve ser administrado por via intravenosa. A administração intravenosa ocorre, de preferência, através de uma perfusão intravenosa contínua durante 30 minutos (ver secção 6.6). Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Obstipação

Dado que o palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a sua administração (ver secção 4.8).

Síndrome da serotonina

Tem havido notificações de síndrome da serotonina com a utilização de antagonistas do 5-HT₃, quer isoladamente, quer em associação com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina [ISRS] e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina [IRSN]). Aconselha-se uma observação adequada dos doentes para ver se existem sintomas do tipo síndrome da serotonina (ver secção 4.8).

Prolongamento de QT

Foi conduzido um estudo do ECG em voluntários adultos saudáveis do sexo masculino e feminino com 200 mg ou 600 mg de netupitant oral, administrados em associação com, respetivamente, 0,5 mg ou 1,5 mg de palonossetrom oral. O estudo não demonstrou haver efeitos clinicamente importantes nos parâmetros do ECG: a estimativa pontual maior do intervalo QTc corrigido para o placebo e início do estudo foi de 7,0 ms (limite superior unilateral do intervalo de confiança de 95% de 8,8 ms) foi observada 16 horas após a administração de doses supraterapêuticas (600 mg de netupitant e 1,5 mg de palonossetrom). O limite superior do intervalo de confiança de 95% das estimativas pontuais do intervalo QTcI corrigido para o placebo e início do estudo situou-se constantemente nos 10 ms em todos os pontos temporais ao longo de 2 dias após a administração do medicamento em estudo.

Contudo, dado que a associação de netupitant e cloridrato de palonossetrom contém um antagonista do recetor 5-HT₃, deve ter-se precaução ao utilizar-se concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em doentes que têm um prolongamento do intervalo QT ou que têm probabilidade para tal. Estas afeções incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento de QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmia, distúrbios da condução e em doentes que estejam a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que conduzam a um prolongamento de QT ou a anomalias eletrolíticas. A hipocaliemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração.

Este medicamento não deve ser utilizado para prevenir as náuseas e vômitos nos dias a seguir à quimioterapia se não estiverem associados a outra administração de quimioterapia.

Não deve ser utilizado para tratar as náuseas e vômitos a seguir à quimioterapia.

Deve ter-se precaução em doentes com compromisso hepático grave, uma vez que os dados disponíveis nestes doentes são limitados.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber concomitantemente substâncias ativas administradas por via oral, que sejam metabolizadas primariamente pelo CYP3A4 e com um intervalo terapêutico estreito (ver secção 4.5).

Agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4

O netupitant é um inibidor moderado do CYP3A4 e pode aumentar a exposição de agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4, p. ex., o docetaxel (ver secção 4.5). Como tal, os doentes devem ser monitorizados para ver se há um aumento da toxicidade dos agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4, incluindo o irinotecano. Para além disso, o netupitant também pode afetar a eficácia de agentes quimioterapêuticos que requerem ativação através do metabolismo do CYP3A4.

Excipientes

Este medicamento contém aproximadamente 24,8 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,24% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Se for reconstituído e diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução final contém aproximadamente 202 mg de sódio por dose, equivalente a 10,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Quando administrado por via intravenosa, o fosnetupitant é rapidamente convertido em netupitant. É provável que ocorram interações com outros medicamentos após a administração de fosnetupitant intravenoso com substâncias ativas que interagem com o netupitant oral. A informação seguinte foi

obtida de estudos realizados com netupitant oral e de estudos realizados com fosnetupitant intravenoso.

No ser humano, o netupitant é eliminado principalmente por metabolismo hepático mediado pelo CYP3A4 com uma excreção renal marginal. No ser humano, o netupitant com uma dose de 300 mg é um substrato e um inibidor moderado do CYP3A4. O palonossetrom é eliminado do organismo tanto por excreção renal como por vias metabólicas, sendo estas últimas mediadas por múltiplas enzimas CYP. O palonossetrom é metabolizado principalmente pelo CYP2D6, havendo uma contribuição menor das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos *in vitro*, o palonossetrom não inibe nem induz a isoenzima do citocromo P450 com concentrações clinicamente relevantes.

Interação entre o netupitant oral e o palonossetrom oral

Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o netupitant oral e o palonossetrom oral.

Interação com substratos do CYP3A4

Dexametasona

A coadministração de uma dose única oral de 300 mg de netupitant ou uma dose única intravenosa de 235 mg de fosnetupitant com um regime de dexametasona (20 mg no Dia 1, seguidos de 8 mg duas vezes por dia desde o Dia 2 ao Dia 4) aumentou significativamente a exposição à dexametasona de forma dependente do tempo e da dose. A AUC_{84-∞} (Dia 4) da dexametasona aumentou 2,4 vezes com a coadministração de 300 mg de netupitant ou de 235 mg de fosnetupitant. O perfil farmacocinético do netupitant permaneceu inalterado quando administrado em associação com a dexametasona. Como tal, a dose de dexametasona oral deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com a associação de fosnetupitant e cloridrato de palonossetrom. (ver secção 4.2).

Medicamentos quimioterapêuticos (docetaxel, etoposido, ciclofosfamida)

A exposição ao docetaxel e ao etoposido aumentou 37% e 21%, respetivamente, quando coadministrados com as cápsulas de netupitant/palonossetrom administradas por via oral. Não se observou um efeito consistente com a ciclofosfamida após a coadministração do netupitant.

Contraceptivos orais

Quando administradas com uma dose única oral de 60 µg de etinilestradiol e 300 µg de levonorgestrel, as cápsulas de netupitant/palonossetrom administradas por via oral não tiveram um efeito significativo na AUC do etinilestradiol e aumentou a AUC do levonorgestrel 1,4 vezes; não é provável que hajam efeitos clínicos na eficácia da contraceção hormonal. Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética do netupitant e do palonossetrom.

Eritromicina e midazolam

A exposição à eritromicina e ao midazolam aumentou aproximadamente 1,3 e 2,4 vezes, respetivamente, quando cada um foi coadministrado com o netupitant administrado por via oral. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes. O perfil farmacocinético do netupitant não foi afetado pela administração concomitante de midazolam ou de eritromicina. Deve ter-se em consideração os efeitos potenciais do aumento das concentrações plasmáticas do midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ao coadministrarem-se estas substâncias ativas com a associação de netupitant e cloridrato de palonossetrom.

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

Tem havido notificações de síndrome da serotonina após a utilização concomitante de antagonistas do 5-HT₃ e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS, tais como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram e IRSN, tais como a venlafaxina ou a duloxetina) (ver secção 4.4).

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do Akynzeo

O netupitant é metabolizado principalmente pelo CYP3A4; como tal, a coadministração com medicamentos que inibem ou induzem a atividade do CYP3A4 pode influenciar as concentrações plasmáticas do netupitant. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina) deve ser evitada. Além disso, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes a receber substâncias ativas administradas concomitantemente por via oral, com um intervalo terapêutico estreito, que são metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo e quinidina.

Efeito do cetoconazol e da rifampicina

A administração de cetoconazol, um inibidor do CYP3A4, com as cápsulas de netupitant/palonossetrom administradas por via oral aumentou a AUC do netupitant 1,8 vezes e a C_{max} 1,3 vezes em comparação com a administração de Akynzeo isoladamente. A coadministração com cetoconazol não afetou a farmacocinética do palonossetrom.

A administração de rifampicina, um indutor do CYP3A4, com Akynzeo isolado administrado por via oral, diminuiu a AUC do netupitant 5,2 vezes e a C_{max} 2,6 vezes. A coadministração de rifampicina não afetou a farmacocinética do palonossetrom. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina) deve ser evitada.

Interações adicionais

É improvável que fosnetupitant/palonossetrom pó para concentrado para solução para perfusão interaja com medicamentos que sejam substratos da gp-P. O netupitant não é um substrato da gp-P. Não se observaram alterações na farmacocinética da digoxina quando se administrou netupitant no Dia 8 de um regime de 12 dias com digoxina.

É improvável que haja inibição da proteína transportadora de efluxo BCRP pelo fosnetupitant, netupitant e pelos seus metabolitos e, caso ocorra, a mesma apresenta uma relevância clínica mínima. Os dados *in vitro* mostram que o fosnetupitant inibe a UGT2B7/UGT2B15 e que o netupitant inibe a UGT2B7, não estando estabelecida a amplitude de um tal efeito no enquadramento clínico. Por conseguinte, recomenda-se precaução ao associar-se o netupitant e o fosnetupitant a um substrato oral desta enzima (p. ex., zidovudina, ácido valproico, morfina).

Os dados *in vitro* sugerem que o netupitant inibe a proteína transportadora de efluxo BCRP. A relevância clínica deste efeito não está estabelecida.

Os dados *in vitro* mostram que o netupitant é um inibidor da gp-P. Num estudo efetuado em voluntários saudáveis, o netupitant não afetou a exposição da digoxina, um substrato da gp-P, tendo, no entanto, aumentado a sua C_{max} 1,09 vezes [IC de 90% 0,9-1,31]. Não se exclui que este efeito possa ser mais acentuado, e nesse caso clinicamente relevante, em doentes oncológicos, especialmente naqueles com função renal anormal. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando o netupitant é associado à digoxina ou a outros substratos da gp-P, tais como, o dabigatrano ou a colquicina.

Interações farmacodinâmicas

Akynzeo contém um antagonista do recetor da 5-HT₃, o palonossetrom, que pode aumentar o prolongamento do intervalo QT. Por conseguinte, deve proceder-se com cautela no caso de utilização concomitante com medicamentos que aumentam o intervalo QT, incluindo, entre outros: a levofloxacina, amitriptilina, alfuzosina, azitromicina, trióxido de arsénio (ver secção 4.4).

Além disso, aconselha-se precaução no caso de utilização concomitante de fosnetupitant/palonossetrom com medicamentos conhecidos por induzirem hipocaliemia, tais como a ampicilina, albuterol, terbutalina, furosemida, tiazidas ou medicamentos conhecidos por induzirem bradicardia, tais como os bloqueadores beta, verapamilo, diltiazem, digitálicos e antiarrítmicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas ou engravidar enquanto estiverem a fazer tratamento com fosnetupitant/palonossetrom pó para concentrado para solução para perfusão. Antes do tratamento deve efetuar-se um teste de gravidez em todas as mulheres na pré-menopausa. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e até um mês após o tratamento com este medicamento.

Gravidez

Fosnetupitant

A quantidade de dados sobre a utilização de fosnetupitant ou netupitant em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos teratogénicos no coelho, sem existência de uma margem de segurança (ver secção 5.3).

Palonossetrom

A quantidade de dados sobre a utilização de palonossetrom em mulheres grávidas é inexistente. Os dados obtidos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de palonossetrom no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Akynzeo é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o palonossetrom ou o netupitant são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/bebés. O Akynzeo não deve ser utilizado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com este medicamento e durante 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Fosnetupitant

Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais.

Palonossetrom

Observou-se degeneração do epitélio seminífero em estudos no rato (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Akynzeo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Uma vez que pode induzir tonturas, sonolência ou fadiga, os doentes devem ser advertidos a não conduzirem ou utilizarem máquinas se os referidos sintomas ocorrerem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas frequentes notificadas com Akynzeo foram cefaleias (3,6%), obstipação (3,0%) e fadiga (1,2%). Nenhum destes acontecimentos foi grave.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos corporais e frequências do MedDRA.

A seguinte convenção foi utilizada para a classificação da frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Muito raros ($< 1/10\ 000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequente s	Pouco frequentes	Raras
<i>Infeções e infestações</i>			Cistite
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitose	Linfocitose
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Diminuição do apetite	Hipocaliemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		Insónia	Psicose aguda
			Alteração do humor
			Distúrbios do sono
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Tonturas	Hipoestesia
			Sonolência
<i>Afeções oculares</i>			Conjuntivite
			Visão turva
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	Acufeno
<i>Cardiopatias</i>		Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau	Arritmia
		Cardiomiopatia	Bloqueio auriculoventricular de segundo grau
		Distúrbios da condução	Bloqueio de ramo esquerdo
		Taquicardia	Bloqueio de ramo direito
			Incompetência da válvula mitral
			Isquemia do miocárdio
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão	Afrontamentos
			Hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Soluços	
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação	Distensão abdominal	Boca seca
		Dor abdominal	Disfagia
		Diarreia	Eructação
		Dispepsia	Hemorroidas
		Flatulência	Língua saburrosa
	Náuseas	Vómitos	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Alopecia	Eritema
		Urticária	Prurido
			Erupção cutânea
<i>Afeções</i>			Dores de costas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
<i>musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Dor nas extremidades
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Astenia	Sensação de calor
			Dor torácica não cardíaca
			Paladar anormal
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento das transaminases hepáticas	Aumento da bilirrubina no sangue
		Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Aumento da creatinaquinase no sangue
		Aumento da creatinina no sangue	Aumento da creatinaquinase MB no sangue
		Prolongamento do QT no eletrocardiograma	Aumento da ureia no sangue
			Depressão do segmento ST no eletrocardiograma
			Segmento ST-T anormal no eletrocardiograma
			Aumento da mioglobina no sangue
			Aumento da contagem de neutrófilos
			Aumento da troponina

Os dados da pós-comercialização indicam que o perfil de reações adversas é, em geral, semelhante ao observado em ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Netupitant:

Não foram atribuídas reações adversas frequentes ao netupitant, o componente novo da combinação fixa.

Palonossetrom:

Foram notificados casos de obstipação com impação fecal associados ao palonossetrom 0,75 mg que exigiram hospitalização.

Para além disso, foram notificadas como reações adversas com o palonossetrom oral, inchaço dos olhos, dispneia e mialgias, mas estas não foram observadas durante o desenvolvimento da associação de netupitant e cloridrato de palonossetrom. Todas estas reações foram pouco frequentes.

Foram notificados casos muito raros de anafilaxia, reações anafiláticas/anafilactoides e choque com a utilização de palonossetrom intravenoso após a introdução no mercado. Os sinais podem incluir urticária, prurido, angioedema, tensão arterial baixa, aperto na garganta, aperto no peito, dispneia, perda de consciência.

Foram notificados casos de síndrome da serotonina com palonossetrom em monoterapia. Os sinais podem incluir tremores, agitação, sudorese, movimentos mioclónicos, hipertonia e febre.

O perfil de segurança de Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão foi semelhante ao observado com Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Com base na experiência em indivíduos saudáveis expostos a 600 mg de netupitant em associação com 1,50 mg de palonossetrom, os potenciais sintomas agudos de sobredosagem são cefaleias, tonturas, obstipação, ansiedade, palpitações, humor eufórico e dor nas pernas. Em caso de sobredosagem, o medicamento deve ser descontinuado e deve proporcionar-se um tratamento de suporte geral e monitorização do doente. Dada a atividade antiemética do netupitant e do palonossetrom, a emese induzida por medicamentos pode não ser eficaz. Não foram efetuados estudos de diálise. Contudo, devido ao grande volume de distribuição do palonossetrom e do netupitant, é pouco provável que a diálise seja um tratamento eficaz para a sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, antagonistas da serotonina (5-HT₃); código ATC: A04AA55

Mecanismo de ação

O netupitant é um antagonista seletivo dos recetores da substância P/neurocinina 1 (NK₁) humana.

O fosnetupitant é o pró-fármaco do netupitant e, quando administrado por via intravenosa, é rapidamente convertido em netupitant (ver secção 5.2).

O palonossetrom é um antagonista dos recetores 5-HT₃ com uma forte afinidade de ligação para este recetor e pouca ou nenhuma afinidade para outros recetores. As substâncias quimioterapêuticas produzem náuseas e vômitos ao estimularem a libertação de serotonina das células enterocromafinas do intestino delgado. De seguida, a serotonina ativa os recetores 5-HT₃ situados nos aferentes vagais iniciando assim o reflexo do vômito.

A emese tardia tem sido associada à ativação dos recetores da neurocinina 1 (NK₁) da família da taquicinina (largamente distribuídos no sistema nervoso central e periférico) pela substância P. Conforme demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*, o netupitant inibe as respostas mediadas pela substância P.

O netupitant demonstrou atravessar a barreira hematoencefálica com uma ocupação dos recetores NK₁ de 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% e 76,0% no corpo estriado às 6, 24, 48, 72 e 96 horas, respetivamente, após a administração de 300 mg de netupitant.

Eficácia e segurança clínicas

Foi demonstrado em dois estudos de referência separados que a administração oral de Akynzeo em associação com dexametasona previne as náuseas e vômitos agudos e tardios associados à quimioterapia oncológica altamente e moderadamente emetogénica.

Estudo de quimioterapia altamente emetogénica (Highly Emetogenic Chemotherapy - (HEC) study)
Num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, controlado, com 694 doentes, comparou-se a eficácia e a segurança de doses únicas de netupitant oral em

associação com palonossetrom oral com a administração de uma dose única oral de palonossetrom em doentes oncológicos a receberem um regime quimioterapêutico que incluía cisplatina (dose mediana = 75 mg/m²). Avaliou-se a eficácia do Akynzeo em 135 doentes que receberam uma dose oral única (300 mg de netupitant e 0,5 mg de palonossetrom) e em 136 doentes que receberam 0,5 mg de palonossetrom isoladamente, por via oral.

Os regimes de tratamento para os braços do Akynzeo e do palonossetrom 0,5 mg encontram-se apresentados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2: Regime de tratamento antiemético oral — Estudo HEC

Regime de tratamento	Dia 1	Dias 2 a 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonossetrom 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Dexametasona 8 mg uma vez por dia
Palonossetrom	Palonossetrom 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Dexametasona 8 mg duas vezes por dia

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de resposta completa (RC) (definida como ausência de episódios eméticos, ausência de medicação de resgate) no período de 120 horas (fase global) após o início da administração de quimioterapia altamente emetogénica.

Um resumo dos resultados chave deste estudo é apresentado na tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Proporção de doentes a receberem quimioterapia com cisplatina que responderam por grupo e fase de tratamento

	Akynzeo N=135 %	Palonossetrom 0,5 mg N=136 %	Valor de <i>p</i>
Parâmetro de avaliação primário			
Resposta completa			
Fase global [§]	89,6	76,5	0,004
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda [‡]	98,5	89,7	0,007
Fase tardia [†]	90,4	80,1	0,018
Ausência de emese			
Fase aguda	98,5	89,7	0,007
Fase tardia	91,9	80,1	0,006
Fase global	91,1	76,5	0,001
Ausência de náuseas significativas			
Fase aguda	98,5	93,4	0,050
Fase tardia	90,4	80,9	0,004
Fase global	89,6	79,4	0,021

‡Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com cisplatina.

‡Fase tardia: 25 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

§Global: 0 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

Estudo de quimioterapia moderadamente emetogénica ((Moderately Emetogenic Chemotherapy - (MEC) study)

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, com controlo ativo, de superioridade, comparou-se a eficácia e a segurança de uma dose única oral de Akynzeo com uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom em doentes oncológicos para os quais tinha sido planeado receber o primeiro ciclo de um regime com uma antraciclina e ciclofosfamida para o tratamento de um tumor maligno sólido. Na altura do estudo, os regimes quimioterapêuticos contendo antraciclina-ciclofosfamida eram considerados moderadamente emetogénicos. As diretrizes recentes atualizaram estes regimes para altamente emetogénicos.

Todos os doentes receberam uma dose única oral de dexametasona.

Tabela 4: Regime de tratamento antiemético oral — Estudo MEC

Regime de tratamento	Dia 1	Dias 2 a 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonossetrom 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Nenhum tratamento antiemético
Palonossetrom	Palonossetrom 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Nenhum tratamento antiemético

Depois de completarem o ciclo 1, os doentes tinham a opção de participar num prolongamento com ciclos múltiplos, no qual recebiam o mesmo tratamento que lhes tinha sido alocado no ciclo 1. Não havia qualquer limite pré-especificado para o número de ciclos consecutivos repetidos para qualquer doente. Um total de 1450 doentes (Akynzeo n=725; palonossetrom n=725) receberam a medicação em estudo. Destes, 1438 doentes (98,8%) completaram o ciclo 1 e 1286 doentes (88,4%) continuaram com o tratamento no prolongamento de ciclos múltiplos. Um total de 907 doentes (62,3%) completaram o prolongamento de ciclos múltiplos até a um máximo de oito ciclos de tratamento.

Um total de 724 doentes (99,9%) foram tratados com ciclofosfamida. Todos os doentes foram tratados adicionalmente com doxorubicina (68,0%) ou com epirrubina (32,0%).

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de RC na fase tardia, 25-120 horas após o início da administração da quimioterapia.

Um resumo dos resultados chave deste estudo é apresentado na tabela 5 a seguir.

Tabela 5: Proporção de doentes a receberem quimioterapia com antraciclina e ciclofosfamida que responderam por grupo e fase de tratamento – ciclo 1

	Akynzeo N=724 %	Palonossetrom 0,5 mg N=725 %	Valor de <i>p</i> *
Parâmetro de avaliação primário			
Resposta completa			
Fase tardia [†]	76,9	69,5	0,001
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda [‡]	88,4	85,0	0,047
Fase global [§]	74,3	66,6	0,001
Ausência de emese			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardia	81,8	75,6	0,004
Fase global	79,8	72,1	<0,001
Ausência de náuseas significativas			
Fase aguda	87,3	87,9	N.S.
Fase tardia	76,9	71,3	0,014
Fase global	74,6	69,1	0,020

* Valor de *p* a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por classe etária e região.

[‡]Fase aguda: 0 a 24 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

[†]Fase tardia: 25 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

[§]Global: 0 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

Os doentes continuaram com o prolongamento de ciclos múltiplos durante 7 ciclos adicionais de quimioterapia. A atividade antiemética do Akynzeo manteve-se durante ciclos repetidos para os doentes que continuaram em cada um dos ciclos múltiplos.

O impacto das náuseas e vômitos na vida diária dos doentes foi avaliado utilizando o Índice de Vida Funcional - Emese (*Functional Living Index-Emesis* [FLIE]). A proporção de doentes sem impacto Global na vida diária foi 6,3% mais elevada (valor de *p* =0,005) no grupo do Akynzeo (78,5%) do que no grupo do palonossetrom (72,1%).

Estudo de segurança dos ciclos múltiplos em doentes a receberem quimioterapia altamente emetogénica ou quimioterapia moderadamente emetogénica

Num estudo separado, um total de 413 doentes a fazerem ciclos iniciais e repetidos de quimioterapia (incluindo regimes com carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e doxorubicina) foram aleatorizados para receberem Akynzeo (n=309) ou aprepitant e palonossetrom (n=104). A segurança e a eficácia mantiveram-se durante todos os ciclos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Akynzeo em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Netupitant

Não estão disponíveis dados sobre a biodisponibilidade absoluta do netupitant no ser humano; com base em dados de dois estudos com netupitant intravenoso, estima-se que a biodisponibilidade no ser humano seja superior a 60%.

Em estudos de dose única oral, o netupitant foi mensurável no plasma entre 15 minutos e 3 horas após a administração da dose. As concentrações plasmáticas seguiram um processo de absorção de primeira ordem e atingiram a C_{max} num período de, aproximadamente, 5 horas. Houve um aumento supraproporcional da C_{max} e dos parâmetros da AUC para doses entre os 10 mg e os 300 mg.

Em 82 indivíduos saudáveis, aos quais foi administrada uma dose única oral de 300 mg de netupitant, a concentração plasmática máxima de netupitant (C_{max}) foi de 486 ± 268 ng/ml (média \pm DP) e o tempo mediano até à concentração máxima (T_{max}) foi de 5,25 horas, a AUC foi de $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml. Numa análise agrupada, as mulheres apresentaram uma exposição mais elevada ao netupitant em comparação com os homens; houve um aumento de 1,31 vezes para a C_{max} , um aumento de 1,02 vezes para a AUC e um aumento de 1,36 vezes para a semivida.

A $AUC_{0-\infty}$ e a C_{max} do netupitant aumentaram 1,1 vezes e 1,2 vezes, respetivamente, após uma refeição com um elevado teor de gordura.

Fosnetupitant

Após a administração de uma dose única de Akynzeo sob a forma de uma perfusão com 30 minutos de duração a participantes saudáveis e a doentes com cancro, o fosnetupitant alcançou a C_{max} no final da perfusão com uma semivida terminal aparente inferior a 1 hora. Nos 30 minutos a seguir à conclusão da perfusão, a concentração do fosnetupitant diminuiu para menos de 1% da C_{max} . Os parâmetros farmacocinéticos do netupitant e do palonossetrom foram semelhantes aos observados após Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas.

Tabela 6: Parâmetros FC (média e CV%) após a administração de uma dose única de Akynzeo pó para concentrado para solução para perfusão a participantes saudáveis (PS) e doentes com cancro

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonossetrom²
C_{max} (ng/ml)	PS	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Doentes	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	PS	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Doentes	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	PS	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Doentes	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	PS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Doentes	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediana (mín-máx); ² bolus IV em PS

A C_{max} e a AUC do fosnetupitant foram inferiores nos doentes em relação aos participantes saudáveis, embora as exposições sistémicas ao netupitant fossem comparáveis.

Nos participantes saudáveis verificou-se um aumento proporcional à dose na exposição sistémica ao fosnetupitant com o aumento da dose de fosnetupitant de 17,6 mg para 353 mg.

Palonossetrom

Após administração oral, o palonossetrom é bem absorvido com a sua biodisponibilidade absoluta a atingir os 97%. Após a administração de doses únicas orais utilizando uma solução tampão, as concentrações máximas médias do palonossetrom (C_{max}) e a área sob a curva concentração-tempo ($AUC_{0-\infty}$) foram proporcionais à dose no intervalo de dose de 3,0 a 80 mcg/kg em indivíduos saudáveis.

Em 36 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, aos quais foi administrada uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom, a concentração plasmática máxima (C_{max}) foi de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (média \pm DP) e o tempo até à concentração máxima (T_{max}) foi de $5,1 \pm 1,7$ horas. Nos indivíduos do sexo feminino (n=18), a AUC média foi 35% mais elevada e a C_{max} média foi 26% mais elevada do que nos indivíduos do sexo masculino (n=18). Em 12 doentes oncológicos aos quais foi administrada uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom, uma hora antes da quimioterapia, a C_{max} foi de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml e a T_{max} foi de $5,1 \pm 5,9$ horas. A AUC foi 30% mais elevada nos doentes oncológicos do que nos indivíduos saudáveis. Uma refeição com um elevado teor de gordura não afetou a C_{max} e a AUC do palonossetrom oral.

Distribuição

Netupitant

Após a administração de uma dose única oral de 300 mg em doentes oncológicos, a distribuição do netupitant caracterizou-se por um modelo bicompartimental com uma depuração sistémica mediana estimada de 20,5 l/h e com um volume de distribuição elevado no compartimento central (486 l). A ligação do netupitant e dos seus dois metabolitos principais, M1 e M3, às proteínas do plasma humano é >99%, para concentrações que variaram entre os 10 e os 1500 ng/ml. O terceiro metabolito principal, o M2, encontra-se ligado em >97% às proteínas do plasma.

Fosnetupitant

A média \pm DP do volume de distribuição (V_z) do fosnetupitant em participantes saudáveis e em doentes foi de 124 ± 76 l e de 296 ± 535 l, respetivamente. A ligação do fosnetupitant às proteínas plasmáticas humanas foi de 92% para 1 micromolar e de 95% para 10 micromolar. A fração livre situa-se no intervalo de 5 a 8%.

Palonossetrom

O palonossetrom tem um volume de distribuição de aproximadamente $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximadamente 62% do palonossetrom encontra-se ligado às proteínas do plasma.

Biotransformação

Netupitant

Foram detetados três metabolitos no plasma humano com doses orais de netupitant iguais ou superiores a 30 mg (o derivado desmetilo, M1; o derivado N-óxido, M2; o derivado OH-metilo, M3). Os estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que o CYP3A4 e, numa menor extensão, o CYP2D6 e o CYP2C9, estão envolvidos no metabolismo do netupitant. Após a administração de uma dose única oral de 300 mg de netupitant, as razões médias do netupitant no plasma/radioatividade no plasma variaram entre 0,13 e 0,49 ao longo de 96 h após a dose. As razões eram dependentes do tempo com os valores a decrescerem gradualmente para além das 24 h depois da dose, o que indica que o netupitant é rapidamente metabolizado. A C_{max} média foi de aproximadamente 11%, 47% e 16% em relação à substância original para o M1, M2 e M3, respetivamente; o M2 teve a AUC mais baixa em relação à substância original (14%), enquanto que as AUC do M1 e do M3 foram de aproximadamente 29% e 33% em relação à substância original, respetivamente. Os metabolitos M1, M2 e M3 demonstraram ser todos farmacologicamente ativos num modelo farmacodinâmico no animal, enquanto que o M3 foi o mais potente e o M2 o menos ativo.

Fosnetupitant

O fosnetupitant é rapidamente convertido *in vivo* em netupitant através de hidrólise metabólica. Em doentes a receber Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão

intravenosamente, a exposição ao netupitant foi 17 vezes superior à exposição ao fosnetupitant, tal como determinado pelo seu rácio de AUC. Os metabolitos do netupitant, M1, M2 e M3 foram rapidamente gerados a partir do netupitant libertado. Nos doentes, as exposições aos metabolitos M1, M2 e M3 foram de 32%, 21% e 28% da exposição ao netupitant, tal como determinado pelos seus rácios de AUC. A mediana do t_{max} para M1, M2 e M3 foi de 12, 2 e 12 horas, respetivamente.

Palonossetrom

O palonossetrom é eliminado por múltiplas vias sendo aproximadamente 50% metabolizado de modo a formar dois metabolitos primários: o N-óxido-palonossetrom e o 6-S-hidroxi-palonossetrom. Cada um destes metabolitos apresenta menos de 1% da atividade antagonista do recetor 5-HT₃ do palonossetrom. Estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que o CYP2D6 e, numa extensão menor, o CYP3A4 e o CYP1A2, estão envolvidos no metabolismo do palonossetrom. Contudo, os parâmetros de farmacocinética clínica não são significativamente diferentes entre os metabolizadores fracos e extensos de substratos do CYP2D6.

Eliminação

Netupitant

Após a administração de uma dose única de Akynzeo, o netupitant é eliminado do organismo de um modo multiexponencial, com uma semivida de eliminação aparente média de 88 horas, em doentes oncológicos.

A depuração renal não é uma via de eliminação significativa para as entidades relacionadas com o netupitant. A fração média de uma dose oral de netupitant excretada inalterada na urina é inferior a 1%; recuperou-se um total de 3,95% e 70,7% da dose radioativa na urina e nas fezes, respetivamente. Aproximadamente metade da radioatividade administrada por via oral na forma de [14C]-netupitant foi recuperada na urina e nas fezes num período de 120 h após a administração da dose. Estimou-se que a eliminação através de ambas as vias estaria completa ao fim do dia 29-30 após a administração da dose.

Fosnetupitant

Após a administração intravenosa de Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão, as concentrações plasmáticas do fosnetupitant diminuíram de acordo com um perfil bi-exponencial. Trinta minutos após o final da perfusão, a concentração plasmática média do fosnetupitant era inferior a 1% da C_{max} .

Palonossetrom

Após a administração de uma dose única de 0,75 mg de [14C]-palonossetrom a seis indivíduos saudáveis, 85% a 93% da radioatividade total foi excretada na urina, e 5% a 8% foi eliminada nas fezes. A quantidade de palonossetrom inalterado excretado na urina representou aproximadamente 40% da dose administrada. Em indivíduos saudáveis, aos quais foi administrado 0,5 mg de palonossetrom em cápsulas, a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do palonossetrom foi de 37 ± 12 horas (média \pm DP) e, em doentes oncológicos, a $t_{1/2}$ foi de 48 ± 19 horas. Após uma dose única de aproximadamente 0,75 mg de palonossetrom intravenoso, a depuração corporal total do palonossetrom em indivíduos saudáveis foi de 160 ± 35 ml/h/kg (média \pm DP) e a depuração renal foi de $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Populações especiais

Compromisso hepático

Netupitant

As concentrações máximas e a exposição total do netupitant aumentaram em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n=8), moderado (n=8) e grave (n=2) em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes, embora tenha havido uma variabilidade individual pronunciada tanto nos indivíduos com compromisso hepático como nos indivíduos saudáveis. A exposição ao netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) foi, respetivamente, 11%, 28% e 19% mais elevada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e 70%, 88% e 143% mais elevada naqueles com compromisso hepático

moderado, em comparação com os indivíduos saudáveis correspondentes. Como tal, não é necessário fazer um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados existentes nos doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child Pugh ≥ 9) são limitados.

Palonossetrom

O compromisso hepático não afeta a depuração corporal total do palonossetrom de forma significativa em comparação com indivíduos saudáveis. Apesar da semivida de eliminação terminal e a exposição sistémica média do palonossetrom se encontrarem aumentadas nos indivíduos com compromisso hepático grave, isto não justifica uma redução da dose.

Compromisso renal

Netupitant

Não foram efetuados estudos específicos para avaliar o netupitant em doentes com compromisso renal. No ensaio de ADME, menos de 5% de todo o material relacionado com o netupitant foi excretado na urina e menos de 1% da dose de netupitant foi eliminada inalterada na urina e, por conseguinte, qualquer acumulação de netupitant ou dos seus metabolitos após uma dose única seria desprezável. Para além disso, o estudo de farmacocinética populacional não revelou haver qualquer correlação entre os parâmetros PK do netupitant e os marcadores de disfunção renal.

Palonossetrom

O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta os parâmetros PK do palonossetrom de forma significativa. A exposição sistémica total ao palonossetrom intravenoso aumentou aproximadamente 28% em doentes com compromisso grave em relação a indivíduos saudáveis. Num estudo de PK populacional, os doentes com uma depuração da creatinina reduzida (CL_{CR}) também apresentaram uma redução na depuração do palonossetrom, mas esta redução não resultaria numa alteração significativa da exposição ao palonossetrom.

Como tal, o Akynzeo pode ser administrado sem ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Nem o netupitant nem o palonossetrom foram avaliados em doentes com doença renal em fase terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Palonossetrom

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Os estudos não clínicos indicam que o palonossetrom, apenas em concentrações muito elevadas, pode bloquear os canais iónicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e prolongar a duração do potencial de ação. A degeneração do epitélio seminífero foi associada ao palonossetrom após um estudo de toxicidade de dose oral repetida com um mês de duração no rato. Os estudos em animais não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados de estudos em animais em relação à transferência placentária (ver secção 4.6). O palonossetrom não é mutagénico. Doses elevadas de palonossetrom (com cada dose a causar pelo menos 15 vezes a exposição terapêutica no ser humano) aplicadas diariamente durante dois anos causaram um aumento da taxa de tumores hepáticos, neoplasias endócrinas (na tiroide, pituitária, pâncreas, medula suprarrenal) e tumores cutâneos no rato mas não no ratinho. Não se compreende por completo os mecanismos subjacentes, mas dadas as doses elevadas utilizadas e uma vez que o medicamento é de aplicação única no ser humano, estes dados não são considerados relevantes na utilização clínica.

Netupitant e a associação com palonossetrom

Observaram-se efeitos em estudos não clínicos com base na farmacologia de segurança e na toxicidade de doses únicas e repetidas apenas com exposições consideradas acima da exposição máxima no ser humano, indicando haver pouca relevância na utilização clínica. Observou-se fosfolipidose (macrófagos espumosos) com a administração de netupitant após a administração repetida em ratos e cães. Os efeitos foram reversíveis ou parcialmente reversíveis após o período de recuperação. Desconhece-se qual a significância destes achados no ser humano.

Os estudos não clínicos indicam que o netupitant e os seus metabolitos e a associação com o palonossetrom, apenas em concentrações muito elevadas, podem bloquear os canais iônicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e prolongar a duração do potencial de ação. Os estudos reprodutivos em animais com netupitant não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade, parto ou desenvolvimento pós-natal. Observou-se um aumento da incidência de anomalias no posicionamento fetal dos membros e das patas, fusão das esternebras e agenesia de lóbulo pulmonar acessório após a administração diária de netupitant em coelhos com doses iguais ou superiores a 10 mg/kg/dia durante o período de organogênese. Num estudo piloto de determinação da dose no coelho, observou-se fenda palatina, microftalmia e afaquia em quatro fetos de uma ninhada no grupo de 30 mg/kg/dia. Desconhece-se qual a relevância destes achados no ser humano. Não estão disponíveis dados de estudos em animais com o netupitant em relação à transferência placentária e ao aleitamento. O netupitant não é mutagênico.

Fosnetupitant

A administração intravenosa diária de fosnetupitant a ratos (com 3 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia), durante o período de organogênese, produziu ossificação retardada da púbis. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal com a administração diária de até 13 mg/kg de fosnetupitant a ratos (2 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia). Devido à exposição sistêmica limitada ao fosnetupitant em ratos fêmea prenhas, não é possível fornecer uma comparação baseada na AUC da exposição ao fosnetupitant em ratos e humanos. Foi observado um aumento das reabsorções com a administração intravenosa diária de 6 mg/kg/dia ou mais de fosnetupitant a coelhos (9 vezes a AUC humana para o fosnetupitant e 0,4 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia) durante o período da organogênese. Não foram observados efeitos em coelhos com 3 mg/kg/dia (5,4 vezes a AUC humana para o fosnetupitant e 0,4 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia). A administração intravenosa diária de 39 mg/kg fosnetupitant a ratos (3 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia) durante a organogênese até à lactação, produziu um peso corporal inferior nas crias desde o nascimento até à maturação e um atraso do desenvolvimento físico (separação do pavilhão auricular, abertura dos olhos e separação prepucial). Estes efeitos foram associados a toxicidade materna (redução do ganho de peso e do consumo de alimentos). Não ocorreram efeitos nas crias e mães com 13 mg/kg/dia (2 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia).

Associação fosnetupitant-palonossetrom

Administração intravenosa e intra-arterial em coelhos: quanto a sinais clínicos, foi observado eritema muito ligeiro a ligeiro. Não foram notadas alterações no exame microscópico.

Administração paravenosa (uma aplicação errada/via clínica não intencional) em coelhos: quanto a sinais clínicos, foi observado eritema muito ligeiro a ligeiro e edema muito ligeiro. No exame microscópico foi reportada inflamação crônica (ligeira a moderada), hiperplasia epidérmica (mínima a ligeira) da derme.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Edetato dissódico (E386)

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (E507) (1 M para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Akynzeo pó para concentrado para solução para perfusão é incompatível com todas as soluções que contenham cátions divalentes (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluindo a solução de Hartman e a solução de lactato de Ringer.

Akynzeo pó para concentrado para solução para perfusão não deve ser perfundido simultaneamente ou misturado com outras substâncias, aditivos ou medicamentos intravenosos, a menos que tenha sido demonstrada compatibilidade. Se for utilizada a mesma linha de perfusão para a perfusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a linha deve ser lavada antes e após a perfusão de Akynzeo com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Conservar a solução reconstituída e diluída a temperatura inferior a 25°C.

O medicamento deve ser diluído imediatamente após a reconstituição. Foi demonstrada estabilidade física, química e microbiológica durante a utilização, após a reconstituição e diluição, durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro, de dose única de 50 ml, com rolhas de borracha de 20 mm e cápsulas de fecho de alumínio de 20 mm.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Akynzeo tem de ser reconstituído e, em seguida, diluído antes da administração.

Preparação de Akynzeo

Passo 1	Injete aseticamente 20 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no frasco para injetáveis. Certifique-se de que o solvente é adicionado ao frasco para injetáveis ao longo da parede do frasco e não em jato, para evitar a formação de espuma. Rode o frasco para injetáveis suavemente durante 3 minutos. O pó deve ser dissolvido antes da solução ser diluída no saco de perfusão.
Passo 2	Prepare aseticamente um frasco para injetáveis ou saco de perfusão cheio com 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
Passo 3	A diluição deve ocorrer imediatamente após a reconstituição (de acordo com o Passo 1). Retire aseticamente todo o volume de solução reconstituída do frasco para injetáveis de AKYNZEO e transfira-o para um frasco para injetáveis ou saco de perfusão contendo 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfazer um volume total de 50 ml.
Passo 4	Inverta suavemente o frasco para injetáveis ou saco até à dissolução completa.
Passo 5	Antes de administrar, inspecione a solução diluída final quanto a partículas de matéria e descoloração. Elimine o frasco para injetáveis ou saco se observar partículas e/ou descoloração.

Akynzeo não pode ser reconstituído ou misturado com soluções para as quais não foi estabelecida a compatibilidade física e química (ver secção 6.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

Data da última renovação: 9 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 235 mg de fosnetupitant (na forma de cloridrato de cloreto), o que corresponde a 197,5 mg de netupitant e 0,25 mg de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Cada ml de concentrado para solução contém 11,75 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 9,87 mg de netupitant e 0,0125 mg de palonossetrom.

Após a diluição, 1 ml de solução contém 4,7 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 3,95 mg de netupitant e 0,005 mg de palonossetrom.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 24,4 mg de sódio.

Se for diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução final contém aproximadamente 202 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Akynzeo é indicado em adultos para a:

- Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica altamente emetogénica, à base de cisplatina.
- Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 235 mg/0,25 mg (o conteúdo de um frasco para injetáveis de concentrado, diluído) administrada sob a forma de uma perfusão com 30 minutos de duração, iniciada aproximadamente 30 minutos antes do início de cada ciclo de quimioterapia (ver secção 6.6). No final da perfusão, a linha de perfusão deve ser lavada com o mesmo solvente para garantir a administração completa do medicamento.

A dose oral recomendada de dexametasona deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com a associação de fosnetupitant e cloridrato de palonossetrom (ver secção 4.5 e o esquema de administração dos estudos clínicos na secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico nos doentes idosos. Deve ter-se precaução ao utilizar-se este medicamento em doentes com mais de 75 anos de idade, devido à semivida longa das substâncias ativas e à experiência limitada nesta população.

Compromisso renal

Não é considerado necessário fazer-se um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A excreção renal do netupitant é desprezável. O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta significativamente os parâmetros farmacocinéticos do palonossetrom. A exposição sistémica total ao palonossetrom intravenoso aumentou aproximadamente 28% no compromisso renal grave em relação a indivíduos saudáveis. A farmacocinética do palonossetrom ou do netupitant não foi estudada em indivíduos com doença renal em fase terminal a exigirem hemodiálise e não estão disponíveis dados sobre a eficácia ou segurança da associação de fosnetupitant e cloridrato de palonossetrom nestes doentes. Por conseguinte, deve evitar-se a sua utilização nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação de Child-Pugh de 5-8). Os dados existentes em doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child Pugh ≥ 9) são limitados. Uma vez que a utilização em doentes com compromisso hepático grave pode estar associada a um aumento da exposição ao netupitant, este medicamento deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Akynzeo em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento deve ser administrado por via intravenosa. A administração intravenosa ocorre, de preferência, através de uma perfusão intravenosa contínua durante 30 minutos (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Obstipação

Dado que o palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a sua administração (ver secção 4.8).

Síndrome da serotonina

Tem havido notificações de síndrome da serotonina com a utilização de antagonistas do 5-HT₃, quer isoladamente, quer em associação com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina [ISRS] e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina [IRSN]). Aconselha-se uma observação adequada dos doentes para ver se existem sintomas do tipo síndrome da serotonina (ver secção 4.8).

Prolongamento de QT

Foi conduzido um estudo do ECG em voluntários adultos saudáveis do sexo masculino e feminino com 200 mg ou 600 mg de netupitant oral, administrados em associação com, respetivamente, 0,5 mg ou 1,5 mg de palonossetrom oral. O estudo não demonstrou haver efeitos clinicamente importantes nos parâmetros do ECG: a estimativa pontual maior do intervalo QTc corrigido para o placebo e início do estudo foi de 7,0 ms (limite superior unilateral do intervalo de confiança de 95% de 8,8 ms) foi observada 16 horas após a administração de doses supraterapêuticas (600 mg de netupitant e 1,5 mg de palonossetrom). O limite superior do intervalo de confiança de 95% das estimativas pontuais do intervalo QTcI corrigido para o placebo e início do estudo situou-se constantemente nos 10 ms em todos os pontos temporais ao longo de 2 dias após a administração do medicamento em estudo.

Contudo, dado que a associação de netupitant e cloridrato de palonossetrom contém um antagonista do recetor 5-HT₃, deve ter-se precaução ao utilizar-se concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em doentes que têm um prolongamento do intervalo QT ou que têm probabilidade para tal. Estas afeções incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento de QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmia, distúrbios da condução e em doentes que estejam a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que conduzam a um prolongamento de QT ou a anomalias eletrolíticas. A hipocaliemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração.

Este medicamento não deve ser utilizado para prevenir as náuseas e vômitos nos dias a seguir à quimioterapia se não estiverem associados a outra administração de quimioterapia.

Não deve ser utilizado para tratar as náuseas e vômitos a seguir à quimioterapia.

Deve ter-se precaução em doentes com compromisso hepático grave, uma vez que os dados disponíveis nestes doentes são limitados.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber concomitantemente substâncias ativas administradas por via oral, que sejam metabolizadas primariamente pelo CYP3A4 e com um intervalo terapêutico estreito (ver secção 4.5).

Agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4

O netupitant é um inibidor moderado do CYP3A4 e pode aumentar a exposição de agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4, p. ex., o docetaxel (ver secção 4.5). Como tal, os doentes devem ser monitorizados para ver se há um aumento da toxicidade dos agentes quimioterapêuticos que são substratos do CYP3A4, incluindo o irinotecano. Para além disso, o netupitant também pode afetar a eficácia de agentes quimioterapêuticos que requerem ativação através do metabolismo do CYP3A4.

Excipientes

Este medicamento contém aproximadamente 24,4 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,22% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Se for diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução final contém aproximadamente 202 mg de sódio por dose, equivalente a 10,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Quando administrado por via intravenosa, o fosnetupitant é rapidamente convertido em netupitant. É provável que ocorram interações com outros medicamentos após a administração de fosnetupitant intravenoso com substâncias ativas que interagem com o netupitant oral. A informação seguinte foi

obtida de estudos realizados com netupitant oral e de estudos realizados com fosnetupitant intravenoso.

No ser humano, o netupitant é eliminado principalmente por metabolismo hepático mediado pelo CYP3A4 com uma excreção renal marginal. No ser humano, o netupitant com uma dose de 300 mg é um substrato e um inibidor moderado do CYP3A4. O palonossetrom é eliminado do organismo tanto por excreção renal como por vias metabólicas, sendo estas últimas mediadas por múltiplas enzimas CYP. O palonossetrom é metabolizado principalmente pelo CYP2D6, havendo uma contribuição menor das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos *in vitro*, o palonossetrom não inibe nem induz a isoenzima do citocromo P450 com concentrações clinicamente relevantes.

Interação entre o netupitant oral e o palonossetrom oral

Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o netupitant oral e o palonossetrom oral.

Interação com substratos do CYP3A4

Dexametasona

A coadministração de uma dose única oral de 300 mg de netupitant ou uma dose única intravenosa de 235 mg de fosnetupitant com um regime de dexametasona (20 mg no Dia 1, seguidos de 8 mg duas vezes por dia desde o Dia 2 ao Dia 4) aumentou significativamente a exposição à dexametasona de forma dependente do tempo e da dose. A $AUC_{84-\infty}$ (Dia 4) da dexametasona aumentou 2,4 vezes com a coadministração de 300 mg de netupitant ou de 235 mg de fosnetupitant. O perfil farmacocinético do netupitant permaneceu inalterado quando administrado em associação com a dexametasona. Como tal, a dose de dexametasona oral deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com a associação de fosnetupitant e cloridrato de palonossetrom. (ver secção 4.2).

Medicamentos quimioterapêuticos (docetaxel, etoposido, ciclofosfamida)

A exposição ao docetaxel e ao etoposido aumentou 37% e 21%, respetivamente, quando coadministrados com as cápsulas de netupitant/palonossetrom administradas por via oral. Não se observou um efeito consistente com a ciclofosfamida após a coadministração do netupitant.

Contraceptivos orais

Quando administradas com uma dose única oral de 60 µg de etinilestradiol e 300 µg de levonorgestrel, as cápsulas de netupitant/palonossetrom administradas por via oral não tiveram um efeito significativo na AUC do etinilestradiol e aumentou a AUC do levonorgestrel 1,4 vezes; não é provável que hajam efeitos clínicos na eficácia da contraceção hormonal. Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética do netupitant e do palonossetrom.

Eritromicina e midazolam

A exposição à eritromicina e ao midazolam aumentou aproximadamente 1,3 e 2,4 vezes, respetivamente, quando cada um foi coadministrado com o netupitant administrado por via oral. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes. O perfil farmacocinético do netupitant não foi afetado pela administração concomitante de midazolam ou de eritromicina. Deve ter-se em consideração os efeitos potenciais do aumento das concentrações plasmáticas do midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ao coadministrarem-se estas substâncias ativas com a associação de netupitant e cloridrato de palonossetrom.

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

Tem havido notificações de síndrome da serotonina após a utilização concomitante de antagonistas do 5-HT₃ e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS, tais como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram e IRSN, tais como a venlafaxina ou a duloxetina) (ver secção 4.4).

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do Akynzeo

O netupitant é metabolizado principalmente pelo CYP3A4; como tal, a coadministração com medicamentos que inibem ou induzem a atividade do CYP3A4 pode influenciar as concentrações plasmáticas do netupitant. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina) deve ser evitada. Além disso, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes a receber substâncias ativas administradas concomitantemente por via oral, com um intervalo terapêutico estreito, que são metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo e quinidina.

Efeito do cetoconazol e da rifampicina

A administração de cetoconazol, um inibidor do CYP3A4, com as cápsulas de netupitant/palonossetrom administradas por via oral aumentou a AUC do netupitant 1,8 vezes e a C_{max} 1,3 vezes em comparação com a administração de Akynzeo isoladamente. A coadministração com cetoconazol não afetou a farmacocinética do palonossetrom.

A administração de rifampicina, um indutor do CYP3A4, com Akynzeo isolado administrado por via oral, diminuiu a AUC do netupitant 5,2 vezes e a C_{max} 2,6 vezes. A coadministração de rifampicina não afetou a farmacocinética do palonossetrom. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina) deve ser evitada.

Interações adicionais

É improvável que fosnetupitant/palonossetrom concentrado para solução para perfusão interaja com medicamentos que sejam substratos da gp-P. O netupitant não é um substrato da gp-P. Não se observaram alterações na farmacocinética da digoxina quando se administrou netupitant no Dia 8 de um regime de 12 dias com digoxina.

É improvável que haja inibição da proteína transportadora de efluxo BCRP pelo fosnetupitant, netupitant e pelos seus metabolitos e, caso ocorra, a mesma apresenta uma relevância clínica mínima. Os dados *in vitro* mostram que o fosnetupitant inibe a UGT2B7/UGT2B15 e que o netupitant inibe a UGT2B7, não estando estabelecida a amplitude de um tal efeito no enquadramento clínico. Por conseguinte, recomenda-se precaução ao associar-se o netupitant e o fosnetupitant a um substrato oral desta enzima (p. ex., zidovudina, ácido valproico, morfina).

Os dados *in vitro* sugerem que o netupitant inibe a proteína transportadora de efluxo BCRP. A relevância clínica deste efeito não está estabelecida.

Os dados *in vitro* mostram que o netupitant é um inibidor da gp-P. Num estudo efetuado em voluntários saudáveis, o netupitant não afetou a exposição da digoxina, um substrato da gp-P, tendo, no entanto, aumentado a sua C_{max} 1,09 vezes [IC de 90% 0,9-1,31]. Não se exclui que este efeito possa ser mais acentuado, e nesse caso clinicamente relevante, em doentes oncológicos, especialmente naqueles com função renal anormal. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando o netupitant é associado à digoxina ou a outros substratos da gp-P, tais como, o dabigatrano ou a colquicina.

Interações farmacodinâmicas

Akynzeo contém um antagonista do recetor da 5-HT₃, o palonossetrom, que pode aumentar o prolongamento do intervalo QT. Por conseguinte, deve proceder-se com cautela no caso de utilização concomitante com medicamentos que aumentam o intervalo QT, incluindo, entre outros: a levofloxacina, amitriptilina, alfuzosina, azitromicina, trióxido de arsénio (ver secção 4.4).

Além disso, aconselha-se precaução no caso de utilização concomitante de fosnetupitant/palonossetrom com medicamentos conhecidos por induzirem hipocaliemia, tais como a ampicilina, albuterol, terbutalina, furosemida, tiazidas ou medicamentos conhecidos por induzir bradicardia, tais como os bloqueadores beta, verapamilo, diltiazem, digitálicos e antiarrítmicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas ou engravidar enquanto estiverem a fazer tratamento com fosnetupitant/palonossetrom concentrado para solução para perfusão. Antes do tratamento deve efetuar-se um teste de gravidez em todas as mulheres na pré-menopausa. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e até um mês após o tratamento com este medicamento.

Gravidez

Fosnetupitant

A quantidade de dados sobre a utilização de fosnetupitant ou netupitant em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos teratogénicos no coelho, sem existência de uma margem de segurança (ver secção 5.3).

Palonossetrom

A quantidade de dados sobre a utilização de palonossetrom em mulheres grávidas é inexistente. Os dados obtidos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de palonossetrom no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Akynzeo é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o palonossetrom ou o netupitant são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/bebés. O Akynzeo não deve ser utilizado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com este medicamento e durante 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Fosnetupitant

Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais.

Palonossetrom

Observou-se degeneração do epitélio seminífero em estudos no rato (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Akynzeo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Uma vez que pode induzir tonturas, sonolência ou fadiga, os doentes devem ser advertidos a não conduzirem ou utilizarem máquinas se os referidos sintomas ocorrerem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas frequentes notificadas com Akynzeo foram cefaleias (3,6%), obstipação (3,0%) e fadiga (1,2%). Nenhum destes acontecimentos foi grave.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos corporais e frequências do MedDRA.

A seguinte convenção foi utilizada para a classificação da frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Muito raros ($< 1/10\ 000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequente s	Pouco frequentes	Raras
<i>Infeções e infestações</i>			Cistite
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitose	Linfocitose
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Diminuição do apetite	Hipocaliemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		Insónia	Psicose aguda
			Alteração do humor
			Distúrbios do sono
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Tonturas	Hipoestesia
			Sonolência
<i>Afeções oculares</i>			Conjuntivite
			Visão turva
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	Acufeno
<i>Cardiopatias</i>		Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau	Arritmia
		Cardiomiopatia	Bloqueio auriculoventricular de segundo grau
		Distúrbios da condução	Bloqueio de ramo esquerdo
		Taquicardia	Bloqueio de ramo direito
			Incompetência da válvula mitral
			Isquemia do miocárdio
			Extrassístoles ventriculares
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão	Afrontamentos
			Hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Soluços	
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação	Distensão abdominal	Boca seca
		Dor abdominal	Disfagia
		Diarreia	Eructação
		Dispepsia	Hemorroidas
		Flatulência	Língua saburrosa
		Náuseas	Vómitos
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Alopecia	Eritema
		Urticária	Prurido
			Erupção cutânea
<i>Afeções</i>			Dores de costas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
<i>musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Dor nas extremidades
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Astenia	Sensação de calor
			Dor torácica não cardíaca
			Paladar anormal
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento das transaminases hepáticas	Aumento da bilirrubina no sangue
		Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Aumento da creatinaquinase no sangue
		Aumento da creatinina no sangue	Aumento da creatinaquinase MB no sangue
		Prolongamento do QT no eletrocardiograma	Aumento da ureia no sangue
			Depressão do segmento ST no eletrocardiograma
			Segmento ST-T anormal no eletrocardiograma
			Aumento da mioglobina no sangue
			Aumento da contagem de neutrófilos
			Aumento da troponina

Os dados da pós-comercialização indicam que o perfil de reações adversas é, em geral, semelhante ao observado em ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Netupitant:

Não foram atribuídas reações adversas frequentes ao netupitant, o componente novo da combinação fixa.

Palonossetrom:

Foram notificados casos de obstipação com impação fecal associados ao palonossetrom 0,75 mg que exigiram hospitalização.

Para além disso, foram notificadas como reações adversas com o palonossetrom oral, inchaço dos olhos, dispneia e mialgias, mas estas não foram observadas durante o desenvolvimento da associação de netupitant e cloridrato de palonossetrom. Todas estas reações foram pouco frequentes.

Foram notificados casos muito raros de anafilaxia, reações anafiláticas/anafilactoides e choque com a utilização de palonossetrom intravenoso após a introdução no mercado. Os sinais podem incluir urticária, prurido, angioedema, tensão arterial baixa, aperto na garganta, aperto no peito, dispneia, perda de consciência.

Foram notificados casos de síndrome da serotonina com palonossetrom em monoterapia. Os sinais podem incluir tremores, agitação, sudorese, movimentos mioclónicos, hipertonia e febre.

O perfil de segurança de Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão foi semelhante ao observado com Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Com base na experiência em indivíduos saudáveis expostos a 600 mg de netupitant em associação com 1,50 mg de palonossetrom, os potenciais sintomas agudos de sobredosagem são cefaleias, tonturas, obstipação, ansiedade, palpitações, humor eufórico e dor nas pernas. Em caso de sobredosagem, o medicamento deve ser descontinuado e deve proporcionar-se um tratamento de suporte geral e monitorização do doente. Dada a atividade antiemética do netupitant e do palonossetrom, a emese induzida por medicamentos pode não ser eficaz. Não foram efetuados estudos de diálise. Contudo, devido ao grande volume de distribuição do palonossetrom e do netupitant, é pouco provável que a diálise seja um tratamento eficaz para a sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, antagonistas da serotonina (5-HT₃); código ATC: A04AA55

Mecanismo de ação

O netupitant é um antagonista seletivo dos recetores da substância P/neurocinina 1 (NK₁) humana.

O fosnetupitant é o pró-fármaco do netupitant e, quando administrado por via intravenosa, é rapidamente convertido em netupitant (ver secção 5.2).

O palonossetrom é um antagonista dos recetores 5-HT₃ com uma forte afinidade de ligação para este recetor e pouca ou nenhuma afinidade para outros recetores. As substâncias quimioterapêuticas produzem náuseas e vômitos ao estimularem a libertação de serotonina das células enterocromafinas do intestino delgado. De seguida, a serotonina ativa os recetores 5-HT₃ situados nos aferentes vagais iniciando assim o reflexo do vômito.

A emese tardia tem sido associada à ativação dos recetores da neurocinina 1 (NK₁) da família da taquicinina (largamente distribuídos no sistema nervoso central e periférico) pela substância P. Conforme demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*, o netupitant inibe as respostas mediadas pela substância P.

O netupitant demonstrou atravessar a barreira hematoencefálica com uma ocupação dos recetores NK₁ de 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% e 76,0% no corpo estriado às 6, 24, 48, 72 e 96 horas, respetivamente, após a administração de 300 mg de netupitant.

Eficácia e segurança clínicas

Foi demonstrado em dois estudos de referência separados que a administração oral de Akynzeo em associação com dexametasona previne as náuseas e vômitos agudos e tardios associados à quimioterapia oncológica altamente e moderadamente emetogénica.

Estudo de quimioterapia altamente emetogénica (Highly Emetogenic Chemotherapy - (HEC) study)
Num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, controlado, com 694 doentes, comparou-se a eficácia e a segurança de doses únicas de netupitant oral em

associação com palonossetrom oral com a administração de uma dose única oral de palonossetrom em doentes oncológicos a receberem um regime quimioterapêutico que incluía cisplatina (dose mediana = 75 mg/m²). Avaliou-se a eficácia do Akynzeo em 135 doentes que receberam uma dose oral única (300 mg de netupitant e 0,5 mg de palonossetrom) e em 136 doentes que receberam 0,5 mg de palonossetrom isoladamente, por via oral.

Os regimes de tratamento para os braços do Akynzeo e do palonossetrom 0,5 mg encontram-se apresentados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2: Regime de tratamento antiemético oral — Estudo HEC

Regime de tratamento	Dia 1	Dias 2 a 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonossetrom 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Dexametasona 8 mg uma vez por dia
Palonossetrom	Palonossetrom 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Dexametasona 8 mg duas vezes por dia

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de resposta completa (RC) (definida como ausência de episódios eméticos, ausência de medicação de resgate) no período de 120 horas (fase global) após o início da administração de quimioterapia altamente emetogénica.

Um resumo dos resultados chave deste estudo é apresentado na tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Proporção de doentes a receberem quimioterapia com cisplatina que responderam por grupo e fase de tratamento

	Akynzeo N=135 %	Palonossetrom 0,5 mg N=136 %	Valor de <i>p</i>
Parâmetro de avaliação primário			
Resposta completa			
Fase global [§]	89,6	76,5	0,004
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda [‡]	98,5	89,7	0,007
Fase tardia [†]	90,4	80,1	0,018
Ausência de emese			
Fase aguda	98,5	89,7	0,007
Fase tardia	91,9	80,1	0,006
Fase global	91,1	76,5	0,001
Ausência de náuseas significativas			
Fase aguda	98,5	93,4	0,050
Fase tardia	90,4	80,9	0,004
Fase global	89,6	79,4	0,021

‡Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com cisplatina.

‡Fase tardia: 25 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

§Global: 0 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

Estudo de quimioterapia moderadamente emetogénica ((Moderately Emetogenic Chemotherapy - (MEC) study)

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, com controlo ativo, de superioridade, comparou-se a eficácia e a segurança de uma dose única oral de Akynzeo com uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom em doentes oncológicos para os quais tinha sido planeado receber o primeiro ciclo de um regime com uma antraciclina e ciclofosfamida para o tratamento de um tumor maligno sólido. Na altura do estudo, os regimes quimioterapêuticos contendo antraciclina-ciclofosfamida eram considerados moderadamente emetogénicos. As diretrizes recentes atualizaram estes regimes para altamente emetogénicos.

Todos os doentes receberam uma dose única oral de dexametasona.

Tabela 4: Regime de tratamento antiemético oral — Estudo MEC

Regime de tratamento	Dia 1	Dias 2 a 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonossetrom 0,5 mg) Dexametasona 12 mg	Nenhum tratamento antiemético
Palonossetrom	Palonossetrom 0,5 mg Dexametasona 20 mg	Nenhum tratamento antiemético

Depois de completarem o ciclo 1, os doentes tinham a opção de participar num prolongamento com ciclos múltiplos, no qual recebiam o mesmo tratamento que lhes tinha sido alocado no ciclo 1. Não havia qualquer limite pré-especificado para o número de ciclos consecutivos repetidos para qualquer doente. Um total de 1450 doentes (Akynzeo n=725; palonossetrom n=725) receberam a medicação em estudo. Destes, 1438 doentes (98,8%) completaram o ciclo 1 e 1286 doentes (88,4%) continuaram com o tratamento no prolongamento de ciclos múltiplos. Um total de 907 doentes (62,3%) completaram o prolongamento de ciclos múltiplos até a um máximo de oito ciclos de tratamento.

Um total de 724 doentes (99,9%) foram tratados com ciclofosfamida. Todos os doentes foram tratados adicionalmente com doxorubicina (68,0%) ou com epirrubina (32,0%).

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de RC na fase tardia, 25-120 horas após o início da administração da quimioterapia.

Um resumo dos resultados chave deste estudo é apresentado na tabela 5 a seguir.

Tabela 5: Proporção de doentes a receberem quimioterapia com antraciclina e ciclofosfamida que responderam por grupo e fase de tratamento – ciclo 1

	Akynzeo N=724 %	Palonossetrom 0,5 mg N=725 %	Valor de <i>p</i> *
Parâmetro de avaliação primário			
Resposta completa			
Fase tardia [†]	76,9	69,5	0,001
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda [‡]	88,4	85,0	0,047
Fase global [§]	74,3	66,6	0,001
Ausência de emese			
Fase aguda	90,9	87,3	0,025
Fase tardia	81,8	75,6	0,004
Fase global	79,8	72,1	<0,001
Ausência de náuseas significativas			
Fase aguda	87,3	87,9	N.S.
Fase tardia	76,9	71,3	0,014
Fase global	74,6	69,1	0,020

* Valor de *p* a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por classe etária e região.

[‡]Fase aguda: 0 a 24 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

[†]Fase tardia: 25 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

[§]Global: 0 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

Os doentes continuaram com o prolongamento de ciclos múltiplos durante 7 ciclos adicionais de quimioterapia. A atividade antiemética do Akynzeo manteve-se durante ciclos repetidos para os doentes que continuaram em cada um dos ciclos múltiplos.

O impacto das náuseas e vômitos na vida diária dos doentes foi avaliado utilizando o Índice de Vida Funcional - Emese (*Functional Living Index-Emesis* [FLIE]). A proporção de doentes sem impacto Global na vida diária foi 6,3% mais elevada (valor de *p* =0,005) no grupo do Akynzeo (78,5%) do que no grupo do palonossetrom (72,1%).

Estudo de segurança dos ciclos múltiplos em doentes a receberem quimioterapia altamente emetogénica ou quimioterapia moderadamente emetogénica

Num estudo separado, um total de 413 doentes a fazerem ciclos iniciais e repetidos de quimioterapia (incluindo regimes com carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e doxorubicina) foram aleatorizados para receberem Akynzeo (n=309) ou aprepitant e palonossetrom (n=104). A segurança e a eficácia mantiveram-se durante todos os ciclos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Akynzeo em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção de náuseas e vômitos

induzidos pela quimioterapia, de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Netupitant

Não estão disponíveis dados sobre a biodisponibilidade absoluta do netupitant no ser humano; com base em dados de dois estudos com netupitant intravenoso, estima-se que a biodisponibilidade no ser humano seja superior a 60%.

Em estudos de dose única oral, o netupitant foi mensurável no plasma entre 15 minutos e 3 horas após a administração da dose. As concentrações plasmáticas seguiram um processo de absorção de primeira ordem e atingiram a C_{max} num período de, aproximadamente, 5 horas. Houve um aumento supraproporcional da C_{max} e dos parâmetros da AUC para doses entre os 10 mg e os 300 mg.

Em 82 indivíduos saudáveis, aos quais foi administrada uma dose única oral de 300 mg de netupitant, a concentração plasmática máxima de netupitant (C_{max}) foi de 486 ± 268 ng/ml (média \pm DP) e o tempo mediano até à concentração máxima (T_{max}) foi de 5,25 horas, a AUC foi de $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml. Numa análise agrupada, as mulheres apresentaram uma exposição mais elevada ao netupitant em comparação com os homens; houve um aumento de 1,31 vezes para a C_{max} , um aumento de 1,02 vezes para a AUC e um aumento de 1,36 vezes para a semivida.

A $AUC_{0-\infty}$ e a C_{max} do netupitant aumentaram 1,1 vezes e 1,2 vezes, respetivamente, após uma refeição com um elevado teor de gordura.

Fosnetupitant

Após a administração de uma dose única de Akynzeo sob a forma de uma perfusão com 30 minutos de duração a participantes saudáveis e a doentes com cancro, o fosnetupitant alcançou a C_{max} no final da perfusão com uma semivida terminal aparente inferior a 1 hora. Nos 30 minutos a seguir à conclusão da perfusão, a concentração do fosnetupitant diminuiu para menos de 1% da C_{max} . Os parâmetros farmacocinéticos do netupitant e do palonossetrom foram semelhantes aos observados após Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas.

Tabela 6: Parâmetros FC (média e CV%) após a administração de uma dose única de Akynzeo concentrado para solução para perfusão a participantes saudáveis (PS) e doentes com cancro

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonossetrom ²
C_{max} (ng/ml)	PS	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Doentes	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	PS	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Doentes	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	PS	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Doentes	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	PS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Doentes	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediana (mín-máx); ² bolus IV em PS

A C_{max} e a AUC do fosnetupitant foram inferiores nos doentes em relação aos participantes saudáveis, embora as exposições sistémicas ao netupitant fossem comparáveis.

Nos participantes saudáveis verificou-se um aumento proporcional à dose na exposição sistémica ao fosnetupitant com o aumento da dose de fosnetupitant de 17,6 mg para 353 mg.

Palonossetrom

Após administração oral, o palonossetrom é bem absorvido com a sua biodisponibilidade absoluta a atingir os 97%. Após a administração de doses únicas orais utilizando uma solução tampão, as concentrações máximas médias do palonossetrom (C_{max}) e a área sob a curva concentração-tempo

(AUC_{0-∞}) foram proporcionais à dose no intervalo de dose de 3,0 a 80 mcg/kg em indivíduos saudáveis.

Em 36 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, aos quais foi administrada uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom, a concentração plasmática máxima (C_{max}) foi de 0,81 ± 1,66 ng/ml (média ± DP) e o tempo até à concentração máxima (T_{max}) foi de 5,1 ± 1,7 horas. Nos indivíduos do sexo feminino (n=18), a AUC média foi 35% mais elevada e a C_{max} média foi 26% mais elevada do que nos indivíduos do sexo masculino (n=18). Em 12 doentes oncológicos aos quais foi administrada uma dose única oral de 0,5 mg de palonossetrom, uma hora antes da quimioterapia, a C_{max} foi de 0,93 ± 0,34 ng/ml e a T_{max} foi de 5,1 ± 5,9 horas. A AUC foi 30% mais elevada nos doentes oncológicos do que nos indivíduos saudáveis. Uma refeição com um elevado teor de gordura não afetou a C_{max} e a AUC do palonossetrom oral.

Distribuição

Netupitant

Após a administração de uma dose única oral de 300 mg em doentes oncológicos, a distribuição do netupitant caracterizou-se por um modelo bicompartimental com uma depuração sistémica mediana estimada de 20,5 l/h e com um volume de distribuição elevado no compartimento central (486 l). A ligação do netupitant e dos seus dois metabolitos principais, M1 e M3, às proteínas do plasma humano é >99%, para concentrações que variaram entre os 10 e os 1500 ng/ml. O terceiro metabolito principal, o M2, encontra-se ligado em >97% às proteínas do plasma.

Fosnetupitant

A média ± DP do volume de distribuição (V_z) do fosnetupitant em participantes saudáveis e em doentes foi de 124 ± 76 l e de 296 ± 535 l, respetivamente. A ligação do fosnetupitant às proteínas plasmáticas humanas foi de 92% para 1 micromolar e de 95% para 10 micromolar. A fração livre situa-se no intervalo de 5 a 8%.

Palonossetrom

O palonossetrom tem um volume de distribuição de aproximadamente 8,3 ± 2,5 l/kg. Aproximadamente 62% do palonossetrom encontra-se ligado às proteínas do plasma.

Biotransformação

Netupitant

Foram detetados três metabolitos no plasma humano com doses orais de netupitant iguais ou superiores a 30 mg (o derivado desmetilo, M1; o derivado N-óxido, M2; o derivado OH-metilo, M3). Os estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que o CYP3A4 e, numa menor extensão, o CYP2D6 e o CYP2C9, estão envolvidos no metabolismo do netupitant. Após a administração de uma dose única oral de 300 mg de netupitant, as razões médias do netupitant no plasma/radioatividade no plasma variaram entre 0,13 e 0,49 ao longo de 96 h após a dose. As razões eram dependentes do tempo com os valores a decrescerem gradualmente para além das 24 h depois da dose, o que indica que o netupitant é rapidamente metabolizado. A C_{max} média foi de aproximadamente 11%, 47% e 16% em relação à substância original para o M1, M2 e M3, respetivamente; o M2 teve a AUC mais baixa em relação à substância original (14%), enquanto que as AUC do M1 e do M3 foram de aproximadamente 29% e 33% em relação à substância original, respetivamente. Os metabolitos M1, M2 e M3 demonstraram ser todos farmacologicamente ativos num modelo farmacodinâmico no animal, enquanto que o M3 foi o mais potente e o M2 o menos ativo.

Fosnetupitant

O fosnetupitant é rapidamente convertido *in vivo* em netupitant através de hidrólise metabólica. Em doentes a receber Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão intravenosamente, a exposição ao netupitant foi 17 vezes superior à exposição ao fosnetupitant, tal como determinado pelo seu rácio de AUC. Os metabolitos do netupitant, M1, M2 e M3 foram rapidamente gerados a partir do netupitant libertado. Nos doentes, as exposições aos metabolitos M1,

M2 e M3 foram de 32%, 21% e 28% da exposição ao netupitant, tal como determinado pelos seus rácios de AUC. A mediana do t_{max} para M1, M2 e M3 foi de 12, 2 e 12 horas, respetivamente.

Palonossetrom

O palonossetrom é eliminado por múltiplas vias sendo aproximadamente 50% metabolizado de modo a formar dois metabolitos primários: o N-óxido-palonossetrom e o 6-S-hidroxi-palonossetrom. Cada um destes metabolitos apresenta menos de 1% da atividade antagonista do recetor 5-HT₃ do palonossetrom. Estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que o CYP2D6 e, numa extensão menor, o CYP3A4 e o CYP1A2, estão envolvidos no metabolismo do palonossetrom. Contudo, os parâmetros de farmacocinética clínica não são significativamente diferentes entre os metabolizadores fracos e extensos de substratos do CYP2D6.

Eliminação

Netupitant

Após a administração de uma dose única de Akynzeo, o netupitant é eliminado do organismo de um modo multiexponencial, com uma semivida de eliminação aparente média de 88 horas, em doentes oncológicos.

A depuração renal não é uma via de eliminação significativa para as entidades relacionadas com o netupitant. A fração média de uma dose oral de netupitant excretada inalterada na urina é inferior a 1%; recuperou-se um total de 3,95% e 70,7% da dose radioativa na urina e nas fezes, respetivamente. Aproximadamente metade da radioatividade administrada por via oral na forma de [14C]-netupitant foi recuperada na urina e nas fezes num período de 120 h após a administração da dose. Estimou-se que a eliminação através de ambas as vias estaria completa ao fim do dia 29-30 após a administração da dose.

Fosnetupitant

Após a administração intravenosa de Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão, as concentrações plasmáticas do fosnetupitant diminuíram de acordo com um perfil bi-exponencial. Trinta minutos após o final da perfusão, a concentração plasmática média do fosnetupitant era inferior a 1% da C_{max} .

Palonossetrom

Após a administração de uma dose única de 0,75 mg de [14C]-palonossetrom a seis indivíduos saudáveis, 85% a 93% da radioatividade total foi excretada na urina, e 5% a 8% foi eliminada nas fezes. A quantidade de palonossetrom inalterado excretado na urina representou aproximadamente 40% da dose administrada. Em indivíduos saudáveis, aos quais foi administrado 0,5 mg de palonossetrom em cápsulas, a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do palonossetrom foi de 37 ± 12 horas (média \pm DP) e, em doentes oncológicos, a $t_{1/2}$ foi de 48 ± 19 horas. Após uma dose única de aproximadamente 0,75 mg de palonossetrom intravenoso, a depuração corporal total do palonossetrom em indivíduos saudáveis foi de 160 ± 35 ml/h/kg (média \pm DP) e a depuração renal foi de $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Populações especiais

Compromisso hepático

Netupitant

As concentrações máximas e a exposição total do netupitant aumentaram em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n=8), moderado (n=8) e grave (n=2) em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes, embora tenha havido uma variabilidade individual pronunciada tanto nos indivíduos com compromisso hepático como nos indivíduos saudáveis. A exposição ao netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) foi, respetivamente, 11%, 28% e 19% mais elevada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e 70%, 88% e 143% mais elevada naqueles com compromisso hepático moderado, em comparação com os indivíduos saudáveis correspondentes. Como tal, não é necessário fazer um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados existentes nos doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child Pugh ≥ 9) são limitados.

Palonossetrom

O compromisso hepático não afeta a depuração corporal total do palonossetrom de forma significativa em comparação com indivíduos saudáveis. Apesar da semivida de eliminação terminal e a exposição sistémica média do palonossetrom se encontrarem aumentadas nos indivíduos com compromisso hepático grave, isto não justifica uma redução da dose.

Compromisso renal

Netupitant

Não foram efetuados estudos específicos para avaliar o netupitant em doentes com compromisso renal. No ensaio de ADME, menos de 5% de todo o material relacionado com o netupitant foi excretado na urina e menos de 1% da dose de netupitant foi eliminada inalterada na urina e, por conseguinte, qualquer acumulação de netupitant ou dos seus metabolitos após uma dose única seria desprezável. Para além disso, o estudo de farmacocinética populacional não revelou haver qualquer correlação entre os parâmetros PK do netupitant e os marcadores de disfunção renal.

Palonossetrom

O compromisso renal ligeiro a moderado não afeta os parâmetros PK do palonossetrom de forma significativa. A exposição sistémica total ao palonossetrom intravenoso aumentou aproximadamente 28% em doentes com compromisso grave em relação a indivíduos saudáveis. Num estudo de PK populacional, os doentes com uma depuração da creatinina reduzida (CL_{CR}) também apresentaram uma redução na depuração do palonossetrom, mas esta redução não resultaria numa alteração significativa da exposição ao palonossetrom.

Como tal, o Akynzeo pode ser administrado sem ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Nem o netupitant nem o palonossetrom foram avaliados em doentes com doença renal em fase terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Palonossetrom

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Os estudos não clínicos indicam que o palonossetrom, apenas em concentrações muito elevadas, pode bloquear os canais iónicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e prolongar a duração do potencial de ação. A degeneração do epitélio seminífero foi associada ao palonossetrom após um estudo de toxicidade de dose oral repetida com um mês de duração no rato. Os estudos em animais não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Estão apenas disponíveis dados limitados de estudos em animais em relação à transferência placentária (ver secção 4.6). O palonossetrom não é mutagénico. Doses elevadas de palonossetrom (com cada dose a causar pelo menos 15 vezes a exposição terapêutica no ser humano) aplicadas diariamente durante dois anos causaram um aumento da taxa de tumores hepáticos, neoplasias endócrinas (na tiroide, pituitária, pâncreas, medula suprarrenal) e tumores cutâneos no rato mas não no ratinho. Não se compreende por completo os mecanismos subjacentes, mas dadas as doses elevadas utilizadas e uma vez que o medicamento é de aplicação única no ser humano, estes dados não são considerados relevantes na utilização clínica.

Netupitant e a associação com palonossetrom

Observaram-se efeitos em estudos não clínicos com base na farmacologia de segurança e na toxicidade de doses únicas e repetidas apenas com exposições consideradas acima da exposição máxima no ser humano, indicando haver pouca relevância na utilização clínica. Observou-se fosfolipidose

(macrófagos espumosos) com a administração de netupitant após a administração repetida em ratos e cães. Os efeitos foram reversíveis ou parcialmente reversíveis após o período de recuperação. Desconhece-se qual a significância destes achados no ser humano.

Os estudos não clínicos indicam que o netupitant e os seus metabolitos e a associação com o palonossetrom, apenas em concentrações muito elevadas, podem bloquear os canais iônicos envolvidos na despolarização e repolarização ventricular e prolongar a duração do potencial de ação. Os estudos reprodutivos em animais com netupitant não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade, parto ou desenvolvimento pós-natal. Observou-se um aumento da incidência de anomalias no posicionamento fetal dos membros e das patas, fusão das esternebras e agenesia de lóbulo pulmonar acessório após a administração diária de netupitant em coelhos com doses iguais ou superiores a 10 mg/kg/dia durante o período de organogênese. Num estudo piloto de determinação da dose no coelho, observou-se fenda palatina, microftalmia e afaquia em quatro fetos de uma ninhada no grupo de 30 mg/kg/dia. Desconhece-se qual a relevância destes achados no ser humano. Não estão disponíveis dados de estudos em animais com o netupitant em relação à transferência placentária e ao aleitamento. O netupitant não é mutagénico.

Fosnetupitant

A administração intravenosa diária de fosnetupitant a ratos (com 3 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia), durante o período de organogênese, produziu ossificação retardada da púbis. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal com a administração diária de até 13 mg/kg de fosnetupitant a ratos (2 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia). Devido à exposição sistémica limitada ao fosnetupitant em ratos fêmea prenhas, não é possível fornecer uma comparação baseada na AUC da exposição ao fosnetupitant em ratos e humanos. Foi observado um aumento das reabsorções com a administração intravenosa diária de 6 mg/kg/dia ou mais de fosnetupitant a coelhos (9 vezes a AUC humana para o fosnetupitant e 0,4 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia) durante o período da organogênese. Não foram observados efeitos em coelhos com 3 mg/kg/dia (5,4 vezes a AUC humana para o fosnetupitant e 0,4 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia). A administração intravenosa diária de 39 mg/kg fosnetupitant a ratos (3 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia) durante a organogênese até à lactação, produziu um peso corporal inferior nas crias desde o nascimento até à maturação e um atraso do desenvolvimento físico (separação do pavilhão auricular, abertura dos olhos e separação prepucial). Estes efeitos foram associados a toxicidade materna (redução do ganho de peso e do consumo de alimentos). Não ocorreram efeitos nas crias e mães com 13 mg/kg/dia (2 vezes a AUC humana para o netupitant com a dose única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia).

Associação fosnetupitant-palonossetrom

Administração intravenosa e intra-arterial em coelhos: quanto a sinais clínicos, foi observado eritema muito ligeiro a ligeiro. Não foram notadas alterações no exame microscópico.

Administração paravenosa (uma aplicação errada/via clínica não intencional) em coelhos: quanto a sinais clínicos, foi observado eritema muito ligeiro a ligeiro e edema muito ligeiro. No exame microscópico foi reportada inflamação crónica (ligeira a moderada), hiperplasia epidérmica (mínima a ligeira) da derme.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Edetato dissódico (E386)

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (E507) (1 M para ajuste do pH)
Água

6.2 Incompatibilidades

Akynzeo concentrado para solução para perfusão é incompatível com todas as soluções que contenham catiões divalentes (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluindo a solução de Hartman e a solução de lactato de Ringer.

Akynzeo concentrado para solução para perfusão não deve ser perfundido simultaneamente ou misturado com outras substâncias, aditivos ou medicamentos intravenosos, a menos que tenha sido demonstrada compatibilidade. Se for utilizada a mesma linha de perfusão para a perfusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a linha deve ser lavada antes e após a perfusão de Akynzeo com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Conservar a solução diluída a temperatura inferior a 25°C.

Foi demonstrada estabilidade física, química e microbiológica durante a utilização, após a diluição, durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro, de dose única de 20 ml, com rolhas de borracha de 20 mm e cápsulas de fecho de alumínio de 20 mm.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Akynzeo tem de ser diluído antes da administração.

Preparação de Akynzeo

Passo 1	Prepare asseticamente um frasco para injetáveis ou saco de perfusão com 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
Passo 2	Retire asseticamente todo o volume de concentrado do frasco para injetáveis de AKYNZEO e transfira-o para um frasco para injetáveis ou saco de perfusão contendo 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfazer um volume total de 50 ml.
Passo 3	Antes de administrar, inspecione a solução diluída final quanto a partículas de matéria e descoloração. Elimine o frasco para injetáveis ou saco se observar partículas e/ou descoloração.

Akynzeo não pode ser diluído ou misturado com soluções para as quais não foi estabelecida a compatibilidade física e química (ver secção 6.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

Data da última renovação: 9 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas
netupitant/palonossetrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 300 miligramas de netupitant e 0,5 miligramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose e sorbitol (E420). Ver o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

1 cápsula
4x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/001 1 cápsula
EU/1/15/1001/002 4x1 cápsula

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

akynzeo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas
netupitant/palonossetrom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão
fosnetupitant/palonossetrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant (na forma de cloridrato de cloreto), o que corresponde a 197,5 mg de netupitant e 0,25 mg de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Após a reconstituição e diluição, 1 ml de solução contém 4,7 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 3,95 mg de netupitant e 0,005 mg de palonossetrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol, edetato dissódico, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.
Consultar o folheto informativo para obter informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a reconstituição e diluição: 24 horas a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão
fosnetupitant/palonossetrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant (na forma de cloridrato de cloreto), o que corresponde a 197,5 mg de netupitant e 0,25 mg de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Após a reconstituição e diluição, 1 ml de solução contém 4,7 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 3,95 mg de netupitant e 0,005 mg de palonossetrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol, edetato dissódico, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.
Consultar o folheto informativo para obter informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a reconstituição e diluição: 24 horas a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão
fosnetupitant/palonossetrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 235 mg de fosnetupitant (na forma de cloridrato de cloreto), o que corresponde a 197,5 mg de netupitant e 0,25 mg de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Cada ml de concentrado para solução contém 11,75 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 9,87 mg de netupitant e 0,0125 mg de palonossetrom.

Após a diluição, 1 ml de solução contém 4,7 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 3,95 mg de netupitant e 0,005 mg de palonossetrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol, edetato dissódico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água.
Consultar o folheto informativo para obter informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a diluição: 24 horas a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão
fosnetupitant/palonossetrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 235 mg de fosnetupitant (na forma de cloridrato de cloreto), o que corresponde a 197,5 mg de netupitant e 0,25 miligramas de palonossetrom (na forma de cloridrato).

Cada ml de concentrado para solução contém 11,75 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 9,87 mg de netupitant e 0,0125 miligramas de palonossetrom.

Após a diluição, 1 ml de solução contém 4,7 mg de fosnetupitant, o que corresponde a 3,95 mg de netupitant e 0,005 mg de palonossetrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol, edetato dissódico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água.
Consultar o folheto informativo para obter informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a diluição: 24 horas a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1001/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas netupitant/palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Akynzeo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Akynzeo
3. Como tomar Akynzeo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Akynzeo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Akynzeo e para que é utilizado

O que é Akynzeo

Akynzeo contém dois medicamentos (“substâncias ativas”) chamados:

- netupitant
- palonossetrom.

Para que é utilizado Akynzeo

Akynzeo é utilizado para ajudar a evitar que os adultos com cancro se sintam enjoados (náuseas) ou tenham vômitos enquanto estiverem a fazer um tratamento para o cancro chamado “quimioterapia”.

Como atua Akynzeo

Os medicamentos quimioterapêuticos podem fazer com que o corpo liberte substâncias chamadas serotonina e substância P. Estas estimulam o centro do vômito no cérebro fazendo com que se sinta enjoado ou que vomite. Os medicamentos contidos em Akynzeo ligam-se aos recetores no sistema nervoso através dos quais atuam a serotonina e a substância P: o netupitant (um antagonista do recetor NK₁) bloqueia os recetores para a substância P e o palonossetrom (um antagonista do recetor 5-HT₃) bloqueia certos recetores para a serotonina. Ao bloquear as ações da substância P e da serotonina deste modo, os medicamentos ajudam a prevenir a estimulação do centro do vômito, assim como os vômitos resultantes.

2. O que precisa de saber antes de tomar Akynzeo

Não tome Akynzeo

- se tem alergia ao netupitant ou ao palonossetrom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.
- se estiver grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Akynzeo se:

- tiver problemas de fígado
- tiver uma obstrução nos seus intestinos ou se tiver tido prisão de ventre no passado
- você ou um dos seus familiares próximos tiver tido alguma vez um problema de coração chamado “prolongamento do intervalo QT”
- tiver quaisquer outros problemas de coração
- lhe foi dito que tem um desequilíbrio dos minerais no seu sangue, tal como o potássio e o magnésio, que não foi corrigido.

Se qualquer uma das situações mencionadas acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Akynzeo.

Crianças e adolescentes

Akynzeo não deve ser tomado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Akynzeo

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para a depressão ou ansiedade chamados ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) – tais como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram
- medicamentos para a depressão ou ansiedade chamados IRSN (inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina) – tais como a venlafaxina ou a duloxetina.

Fale também com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico poderá ter de mudar a dose destes outros medicamentos:

- medicamentos que possam causar um batimento cardíaco anormal, tais como a amiodarona, nicardipina, quinidina, moxifloxacina, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina ou domperidona
- medicamentos com um intervalo terapêutico estreito que são metabolizados principalmente pelo CYP3A4, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo ou quinidina.
- alguns medicamentos quimioterapêuticos – tais como o docetaxel ou o etoposido
- eritromicina – para tratar infeções bacterianas
- midazolam - um sedativo utilizado para tratar a ansiedade
- dexametasona – pode ser utilizado para tratar os enjoos e os vômitos
- cetoconazol – para tratar a síndrome de Cushing
- rifampicina – para tratar a tuberculose (TB) e outras infeções.

Se qualquer uma das situações mencionadas acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Akynzeo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não tome Akynzeo se estiver grávida ou se for uma mulher com potencial para engravidar que não utilize métodos contraceptivos.

Não amamente se estiver a tomar Akynzeo. Isto porque desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas ou cansaço depois de tomar Akynzeo. Se isto acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

Akynzeo contém sacarose, sorbitol (E420), sódio e pode conter vestígios de soja.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém 7 mg de sorbitol (E420) em cada cápsula.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento pode conter vestígios de lecitina, derivados da soja. Se for alérgico ao amendoim ou soja, não utilize este medicamento.

3. Como tomar Akynzeo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto é que deve tomar

- A dose recomendada é de uma cápsula (cada cápsula contém 300 mg de netupitant e 0,5 mg de palonossetrom).
- Tome a cápsula cerca de 1 hora antes de iniciar o seu ciclo de quimioterapia.
- Pode tomar Akynzeo com ou sem alimentos.

Akynzeo é tomado antes da quimioterapia para prevenir o aparecimento de vômitos e enjoos. Não tome Akynzeo nos dias depois de ter feito quimioterapia – a menos que esteja prestes a receber outro ciclo de quimioterapia.

Se tomar mais Akynzeo do que deveria

A dose habitual é de 1 cápsula. Se pensa que poderá ter tomado mais do que deveria, informe o seu médico imediatamente. Os sintomas de sobredosagem podem incluir dor de cabeça, tonturas, prisão de ventre, ansiedade, palpitações, humor eufórico e dor nas pernas.

Caso se tenha esquecido de tomar Akynzeo

Se pensa que se esqueceu de tomar a sua dose, informe o seu médico imediatamente.

Se parar de tomar Akynzeo

Akynzeo é tomado para ajudar a evitar que se sinta enjoado e que vomite quando estiver a fazer quimioterapia. Se não quiser tomar Akynzeo, fale com o seu médico. Se decidir não tomar Akynzeo (ou outro medicamento semelhante), é provável que a sua quimioterapia o faça sentir-se enjoado e que o leve a vomitar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de tomar Akynzeo e fale com o seu médico imediatamente se detetar os seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- os sinais de reação alérgica grave incluem urticária, erupção na pele, comichão, dificuldade em respirar ou a engolir, inchaço da boca, face, lábios, língua ou garganta e, por vezes, uma descida da tensão arterial.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes: (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça
- prisão de ventre
- sensação de cansaço.

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- perda de cabelo
- falta de energia (sensação de cansaço)
- diminuição do apetite
- tensão arterial alta
- erupção com papos e comichão na pele (urticária)
- problemas com os músculos do seu coração (cardiomiopatia)
- sensação de estar tudo a andar à roda (vertigens), sentir tonturas ou dificuldade em dormir (insónias)
- problemas de estômago incluindo desconforto no estômago, sentir-se inchado, náuseas, dor, indigestão, soluços, gases ou diarreia
- níveis elevados de certas enzimas, incluindo a fosfatase alcalina do sangue e as transaminases do fígado (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de creatinina - a qual mede a função dos rins (evidenciado nas análises ao sangue)
- problemas com o ECG (eletrocardiograma) (chamados “prolongamento dos intervalos QT e PR”, “distúrbios da condução”, “taquicardia” e “bloqueio auriculoventricular de primeiro grau”)
- níveis baixos de “neutrófilos” – um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de glóbulos brancos (evidenciado nas análises ao sangue).

Raros: (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- dores nas costas, dores nas articulações
- sensação de calor, vermelhidão da face ou de outras áreas da pele (sentir-se afogueado)
- erupção da pele com comichão
- sensação de sonolência
- perturbações do sono
- zumbidos nos ouvidos
- vômitos
- tensão arterial baixa
- dor no peito (não relacionada com o coração)
- entorpecimento, visão turva
- esgotamento nervoso súbito, alterações do humor
- infeção e inflamação da bexiga (cistite)
- hemorroidas
- conjuntivite (um tipo de inflamação nos olhos)
- nível baixo de potássio (evidenciado nas análises ao sangue)

- modificações (ou distúrbios) do ritmo cardíaco
- problemas numa válvula cardíaca (incompetência da válvula mitral)
- saburra (revestimento) da língua, dificuldade em engolir, boca seca, arrotos, paladar anormal a seguir à toma do medicamento
- diminuição do fluxo de sangue para o músculo cardíaco (isquemia do miocárdio)
- níveis elevados de creatina fosfocinase/creatina fosfocinase MB – os quais indicam haver uma diminuição súbita do fluxo de sangue para o músculo cardíaco (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de troponina – os quais indicam disfunção do músculo cardíaco (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados do pigmento bilirrubina – os quais indicam disfunção hepática (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de mioglobina – os quais indicam lesão muscular (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de ureia no sangue – os quais indicam problemas renais (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de “linfócitos” – tipo de glóbulos brancos que ajudam o corpo a combater as doenças (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis baixos de glóbulos brancos (evidenciado nas análises ao sangue)
- problemas no ECG (eletrocardiograma) (chamados “depressão do segmento ST”, “segmento ST-T anormal”, “bloqueio de ramo direito/esquerdo” e “bloqueio auriculoventricular de segundo grau”).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Akynzeo

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Akynzeo

- As substâncias ativas são o palonossetrom e o netupitant. Cada cápsula contém três comprimidos (300 mg de netupitant) e uma cápsula mole (cloridrato de palonossetrom equivalente a 0,5 miligramas de palonossetrom).
- Os outros ingredientes são celulose microcristalina (E460), monolaurato de sacarose, povidona K-30, croscarmelose sódica, sílica coloidal hidratada, fumarato sódico de estearilo, estearato de magnésio, monocaprilocaprato de glicerol (tipo I), glicerol, oleato de poliglicerol, água purificada, butil-hidroxianisol (E320), gelatina, sorbitol (E420), 1,4-sorbitano, dióxido de titânio (E171), goma laca (parcialmente esterificada), óxido de ferro amarelo, vermelho e preto (E172), propilenoglicol (E1520).

Este medicamento contém sacarose, sorbitol (E420), sódio e pode conter soja - ver secção 2 para obter mais informação.

Qual o aspeto de Akynzeo e conteúdo da embalagem

As cápsulas são opacas com um corpo branco e uma cabeça em tom de caramelo, com “HE1” impresso no corpo. É fornecido numa embalagem contendo 1 cápsula num blister de alumínio ou 4 x 1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: +36 1 336 1614

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: +43-5-9-606-0

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 670 0750

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pó para concentrado para solução para perfusão fosnetupitant/palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Akynzeo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Akynzeo
3. Como é administrado Akynzeo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Akynzeo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Akynzeo e para que é utilizado

O que é Akynzeo

Akynzeo contém dois medicamentos (“substâncias ativas”) chamados:

- fosnetupitant
- palonossetrom.

Para que é utilizado Akynzeo

Akynzeo é utilizado para ajudar a evitar que os adultos com cancro se sintam enjoados (náuseas) ou tenham vômitos enquanto estiverem a fazer um tratamento para o cancro chamado “quimioterapia”.

Como atua Akynzeo

Os medicamentos quimioterapêuticos podem fazer com que o corpo liberte substâncias chamadas serotonina e substância P. Estas estimulam o centro do vômito no cérebro fazendo com que se sinta enjoado ou que vomite. Os medicamentos contidos em Akynzeo ligam-se aos recetores no sistema nervoso através dos quais atuam a serotonina e a substância P: o fosnetupitant, que é convertido em netupitant (um antagonista do recetor NK₁) no seu organismo, bloqueia os recetores para a substância P e o palonossetrom (um antagonista do recetor 5-HT₃) bloqueia certos recetores para a serotonina. Ao bloquear as ações da substância P e da serotonina deste modo, os medicamentos ajudam a prevenir a estimulação do centro do vômito, assim como os vômitos resultantes.

2. O que precisa de saber antes de receber Akynzeo

Não deve receber Akynzeo

- se tem alergia ao fosnetupitant, ao netupitant ou ao palonossetrom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber este medicamento.
- se estiver grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Akynzeo se:

- tiver problemas de fígado

- tiver uma obstrução nos seus intestinos ou se tiver tido prisão de ventre no passado
- você ou um dos seus familiares próximos tiver tido alguma vez um problema de coração chamado “prolongamento do intervalo QT”
- tiver quaisquer outros problemas de coração
- lhe foi dito que tem um desequilíbrio dos minerais no seu sangue, tal como o potássio e o magnésio, que não foi corrigido.

Se qualquer uma das situações mencionadas acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Akynzeo.

Crianças e adolescentes

Akynzeo não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Akynzeo

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para a depressão ou ansiedade chamados ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) – tais como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram
- medicamentos para a depressão ou ansiedade chamados IRSN (inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina) – tais como a venlafaxina ou a duloxetina.

Fale também com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico poderá ter de mudar a dose destes outros medicamentos:

- medicamentos que possam causar um batimento cardíaco anormal, tais como a amiodarona, nicardipina, quinidina, moxifloxacina, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina ou domperidona
- medicamentos com um intervalo terapêutico estreito que são metabolizados principalmente pelo CYP3A4, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo ou quinidina
- alguns medicamentos quimioterapêuticos – tais como o docetaxel ou o etoposido
- eritromicina – para tratar infeções bacterianas
- midazolam - um sedativo utilizado para tratar a ansiedade
- dexametasona – pode ser utilizado para tratar os enjoos e os vômitos
- cetoconazol – para tratar a síndrome de Cushing
- rifampicina – para tratar a tuberculose (TB) e outras infeções.

Se qualquer uma das situações mencionadas acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Akynzeo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Não deve receber Akynzeo se estiver grávida ou se for uma mulher com potencial para engravidar que não utilize métodos contraceptivos.

Não amamente se estiver a receber Akynzeo. Isto porque desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas ou cansaço depois de receber Akynzeo. Se isto acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

Akynzeo contém sódio

Este medicamento contém 24,8 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,24% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Se for reconstituído e diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução final contém aproximadamente 202 mg de sódio por dose. Isto é equivalente a 10,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Akynzeo

A dose recomendada de Akynzeo é de um frasco para injetáveis (cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant e 0,25 mg de palonossetrom) no Dia 1 da sua quimioterapia.

- O pó é reconstituído e diluído antes de utilizar.
- Akynzeo é-lhe administrado por um médico ou enfermeiro.
- Akynzeo é administrado gota-a-gota numa veia (perfusão intravenosa) cerca de 30 minutos antes do início da sua quimioterapia.

O seu médico irá pedir-lhe para tomar outros medicamentos, incluindo um corticosteroide (tal como a dexametasona) para evitar que tenha enjoos e vômitos. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se parar de receber Akynzeo

Akynzeo é administrado para ajudar a evitar que se sinta enjoado e que vomite quando estiver a fazer quimioterapia. Se não quiser receber Akynzeo, fale com o seu médico. Se decidir não receber Akynzeo (ou outro medicamento semelhante), é provável que a sua quimioterapia o faça sentir-se enjoado e que o leve a vomitar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de receber Akynzeo e fale com o seu médico imediatamente se detetar os seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- reação alérgica grave – os sinais incluem urticária, erupção na pele, comichão, dificuldade em respirar ou a engolir, inchaço da boca, face, lábios, língua ou garganta e, por vezes, uma descida da tensão arterial.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça
- prisão de ventre
- sensação de cansaço.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- perda de cabelo
- falta de energia (sensação de cansaço)
- diminuição do apetite
- tensão arterial alta
- erupção com papos e comichão na pele (urticária)
- problemas com os músculos do seu coração (cardiomiopatia)
- sensação de estar tudo a andar à roda (vertigens), sentir tonturas ou dificuldade em dormir (insónias)
- problemas de estômago incluindo desconforto no estômago, sentir-se inchado, náuseas, dor, indigestão, soluços, gases ou diarreia
- níveis elevados de certas enzimas, incluindo a fosfatase alcalina do sangue e as transaminases do fígado (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de creatinina - a qual mede a função dos rins (evidenciado nas análises ao sangue)
- problemas com o ECG (eletrocardiograma) (chamados “prolongamento dos intervalos QT e PR”, “distúrbios da condução”, “taquicardia” e “bloqueio auriculoventricular de primeiro grau”)
- níveis baixos de “neutrófilos” – um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de glóbulos brancos (evidenciado nas análises ao sangue).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- dores nas costas, dores nas articulações
- sensação de calor, vermelhidão da face ou de outras áreas da pele (sentir-se afogueado)
- erupção da pele com comichão
- sensação de sonolência
- perturbações do sono
- zumbidos nos ouvidos
- vômitos
- tensão arterial baixa
- dor no peito (não relacionada com o coração)
- entorpecimento, visão turva
- esgotamento nervoso súbito, alterações do humor
- infeção e inflamação da bexiga (cistite)
- hemorroidas
- conjuntivite (um tipo de inflamação nos olhos)
- nível baixo de potássio (evidenciado nas análises ao sangue)
- modificações (ou distúrbios) do ritmo cardíaco
- problemas numa válvula cardíaca (incompetência da válvula mitral)
- saburra (revestimento) da língua, dificuldade em engolir, boca seca, arrotos, paladar anormal a seguir à administração do medicamento
- diminuição do fluxo de sangue para o músculo cardíaco (isquemia do miocárdio)
- níveis elevados de creatina fosfocinase/creatina fosfocinase MB – os quais indicam haver uma diminuição súbita do fluxo de sangue para o músculo cardíaco (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de troponina – os quais indicam disfunção do músculo cardíaco (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados do pigmento bilirrúbia – os quais indicam disfunção hepática (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de mioglobina – os quais indicam lesão muscular (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de ureia no sangue – os quais indicam problemas renais (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de “linfócitos” – tipo de glóbulos brancos que ajudam o corpo a combater as doenças (evidenciado nas análises ao sangue)

- níveis baixos de glóbulos brancos (evidenciado nas análises ao sangue)
- problemas no ECG (eletrocardiograma) (chamados “depressão do segmento ST”, “segmento ST-T anormal”, “bloqueio de ramo direito/esquerdo” e “bloqueio auriculoventricular de segundo grau”)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Akynzeo

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- O tempo total entre a reconstituição e o início da perfusão não deve exceder as 24 horas. Conservar a solução reconstituída e a solução diluída final a temperatura inferior a 25°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Akynzeo

- As substâncias ativas são o fosnetupitant e o palonossetrom. Cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant e 0,25 miligramas de palonossetrom.
- Os outros ingredientes são manitol, edetato dissódico (E386), hidróxido de sódio (E524), ácido clorídrico diluído (E507) (para ajuste do pH).

Este medicamento contém sódio, ver secção 2 para obter mais informação.

Qual o aspeto de Akynzeo e conteúdo da embalagem

Akynzeo pó para concentrado para solução para perfusão é um pó liofilizado branco a branco sujo, estéril e é fornecido numa embalagem com um frasco para injetáveis de vidro Tipo I com uma rolha de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém uma dose.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
 Damastown
 Mulhuddart
 Dublin 15
 Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB
Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB
Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL
Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 670 0750

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB
Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

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

Malte

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

Nederland

Immedica Pharma AB
Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Immedica Pharma AB
Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

United Kingdom (Northern Ireland)
Chugai Pharma France
Tel: +33 1 79 36 36 18

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para a reconstituição e diluição de AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Preparação de Akynzeo

Passo 1	Injete aseticamente 20 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no frasco para injetáveis. Certifique-se de que o solvente é adicionado ao frasco para injetáveis ao longo da parede do frasco e não em jato, para evitar a formação de espuma. Rode o frasco para injetáveis suavemente durante 3 minutos. O pó deve ser dissolvido antes da solução ser diluída no saco de perfusão.
Passo 2	Prepare aseticamente um frasco para injetáveis ou saco de perfusão cheio com 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
Passo 3	A diluição deve ocorrer imediatamente após a reconstituição (de acordo com o Passo 1). Retire aseticamente todo o volume de solução reconstituída do frasco para injetáveis de AKYNZEO e transfira-o para um frasco para injetáveis ou saco de perfusão contendo 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfazer um volume total de 50 ml.
Passo 4	Inverta suavemente o frasco para injetáveis ou saco até à dissolução completa.
Passo 5	Antes de administrar, inspecione a solução diluída final quanto a partículas de matéria e descoloração. Elimine o frasco para injetáveis ou saco se observar partículas e/ou descoloração.

A solução final reconstituída e diluída é estável durante 24 horas a 25°C.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas de matéria e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

O aspeto da solução reconstituída é igual ao aspeto do solvente.

Eliminar qualquer solução restante e resíduos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O medicamento não pode ser reconstituído ou misturado com soluções para as quais não foi estabelecida a compatibilidade física e química (ver Resumo das Características do Medicamento [RCM], secção 6.2).

Folheto informativo: Informação para o doente

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrado para solução para perfusão fosnetupitant/palonossetrom

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Akynzeo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Akynzeo
3. Como é administrado Akynzeo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Akynzeo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Akynzeo e para que é utilizado

O que é Akynzeo

Akynzeo contém dois medicamentos (“substâncias ativas”) chamados:

- fosnetupitant
- palonossetrom.

Para que é utilizado Akynzeo

Akynzeo é utilizado para ajudar a evitar que os adultos com cancro se sintam enjoados (náuseas) ou tenham vômitos enquanto estiverem a fazer um tratamento para o cancro chamado “quimioterapia”.

Como atua Akynzeo

Os medicamentos quimioterapêuticos podem fazer com que o corpo liberte substâncias chamadas serotonina e substância P. Estas estimulam o centro do vômito no cérebro fazendo com que se sinta enjoado ou que vomite. Os medicamentos contidos em Akynzeo ligam-se aos recetores no sistema nervoso através dos quais atuam a serotonina e a substância P: o fosnetupitant, que é convertido em netupitant (um antagonista do recetor NK₁) no seu organismo, bloqueia os recetores para a substância P e o palonossetrom (um antagonista do recetor 5-HT₃) bloqueia certos recetores para a serotonina. Ao bloquear as ações da substância P e da serotonina deste modo, os medicamentos ajudam a prevenir a estimulação do centro do vômito, assim como os vômitos resultantes.

2. O que precisa de saber antes de receber Akynzeo

Não deve receber Akynzeo

- se tem alergia ao fosnetupitant, ao netupitant ou ao palonossetrom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber este medicamento.
- se estiver grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Akynzeo se:

- tiver problemas de fígado

- tiver uma obstrução nos seus intestinos ou se tiver tido prisão de ventre no passado
- você ou um dos seus familiares próximos tiver tido alguma vez um problema de coração chamado “prolongamento do intervalo QT”
- tiver quaisquer outros problemas de coração
- lhe foi dito que tem um desequilíbrio dos minerais no seu sangue, tal como o potássio e o magnésio, que não foi corrigido.

Se qualquer uma das situações mencionadas acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Akynzeo.

Crianças e adolescentes

Akynzeo não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Akynzeo

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para a depressão ou ansiedade chamados ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) – tais como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram
- medicamentos para a depressão ou ansiedade chamados IRSN (inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina) – tais como a venlafaxina ou a duloxetina.

Fale também com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico poderá ter de mudar a dose destes outros medicamentos:

- medicamentos que possam causar um batimento cardíaco anormal, tais como a amiodarona, nicardipina, quinidina, moxifloxacina, haloperidol, clorpromazina, quetiapina, tioridazina ou domperidona
- medicamentos com um intervalo terapêutico estreito que são metabolizados principalmente pelo CYP3A4, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo ou quinidina
- alguns medicamentos quimioterapêuticos – tais como o docetaxel ou o etoposido
- eritromicina – para tratar infeções bacterianas
- midazolam - um sedativo utilizado para tratar a ansiedade
- dexametasona – pode ser utilizado para tratar os enjoos e os vômitos
- cetoconazol – para tratar a síndrome de Cushing
- rifampicina – para tratar a tuberculose (TB) e outras infeções.

Se qualquer uma das situações mencionadas acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Akynzeo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Não deve receber Akynzeo se estiver grávida ou se for uma mulher com potencial para engravidar que não utilize métodos contraceptivos.

Não amamente se estiver a receber Akynzeo. Isto porque desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas ou cansaço depois de receber Akynzeo. Se isto acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

Akynzeo contém sódio

Este medicamento contém 24,4 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,22% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Se for diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução final contém aproximadamente 202 mg de sódio por dose. Isto é equivalente a 10,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Akynzeo

A dose recomendada de Akynzeo é de um frasco para injetáveis (cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant e 0,25 mg de palonossetrom) no Dia 1 da sua quimioterapia.

- O concentrado é diluído antes de utilizar.
- Akynzeo é-lhe administrado por um médico ou enfermeiro.
- Akynzeo é administrado gota-a-gota numa veia (perfusão intravenosa) cerca de 30 minutos antes do início da sua quimioterapia.

O seu médico irá pedir-lhe para tomar outros medicamentos, incluindo um corticosteroide (tal como a dexametasona) para evitar que tenha enjoos e vômitos. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se parar de receber Akynzeo

Akynzeo é administrado para ajudar a evitar que se sinta enjoado e que vomite quando estiver a fazer quimioterapia. Se não quiser receber Akynzeo, fale com o seu médico. Se decidir não receber Akynzeo (ou outro medicamento semelhante), é provável que a sua quimioterapia o faça sentir-se enjoado e que o leve a vomitar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de receber Akynzeo e fale com o seu médico imediatamente se detetar os seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- reação alérgica grave – os sinais incluem urticária, erupção na pele, comichão, dificuldade em respirar ou a engolir, inchaço da boca, face, lábios, língua ou garganta e, por vezes, uma descida da tensão arterial.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça
- prisão de ventre
- sensação de cansaço.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- perda de cabelo
- falta de energia (sensação de cansaço)
- diminuição do apetite
- tensão arterial alta
- erupção com papos e comichão na pele (urticária)
- problemas com os músculos do seu coração (cardiomiopatia)
- sensação de estar tudo a andar à roda (vertigens), sentir tonturas ou dificuldade em dormir (insónias)
- problemas de estômago incluindo desconforto no estômago, sentir-se inchado, náuseas, dor, indigestão, soluços, gases ou diarreia
- níveis elevados de certas enzimas, incluindo a fosfatase alcalina do sangue e as transaminases do fígado (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de creatinina - a qual mede a função dos rins (evidenciado nas análises ao sangue)
- problemas com o ECG (eletrocardiograma) (chamados “prolongamento dos intervalos QT e PR”, “distúrbios da condução”, “taquicardia” e “bloqueio auriculoventricular de primeiro grau”)
- níveis baixos de “neutrófilos” – um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de glóbulos brancos (evidenciado nas análises ao sangue).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- dores nas costas, dores nas articulações
- sensação de calor, vermelhidão da face ou de outras áreas da pele (sentir-se afoqueado)
- erupção da pele com comichão
- sensação de sonolência
- perturbações do sono
- zumbidos nos ouvidos
- vômitos
- tensão arterial baixa
- dor no peito (não relacionada com o coração)
- entorpecimento, visão turva
- esgotamento nervoso súbito, alterações do humor
- infeção e inflamação da bexiga (cistite)
- hemorroidas
- conjuntivite (um tipo de inflamação nos olhos)
- nível baixo de potássio (evidenciado nas análises ao sangue)
- modificações (ou distúrbios) do ritmo cardíaco
- problemas numa válvula cardíaca (incompetência da válvula mitral)
- saburra (revestimento) da língua, dificuldade em engolir, boca seca, arrotos, paladar anormal a seguir à administração do medicamento
- diminuição do fluxo de sangue para o músculo cardíaco (isquemia do miocárdio)
- níveis elevados de creatina fosfocinase/creatina fosfocinase MB – os quais indicam haver uma diminuição súbita do fluxo de sangue para o músculo cardíaco (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de troponina – os quais indicam disfunção do músculo cardíaco (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados do pigmento bilirrubina – os quais indicam disfunção hepática (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de mioglobina – os quais indicam lesão muscular (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de ureia no sangue – os quais indicam problemas renais (evidenciado nas análises ao sangue)
- níveis elevados de “linfócitos” – tipo de glóbulos brancos que ajudam o corpo a combater as doenças (evidenciado nas análises ao sangue)

- níveis baixos de glóbulos brancos (evidenciado nas análises ao sangue)
- problemas no ECG (eletrocardiograma) (chamados “depressão do segmento ST”, “segmento ST-T anormal”, “bloqueio de ramo direito/esquerdo” e “bloqueio auriculoventricular de segundo grau”)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Akynzeo

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar a temperatura inferior a 25°C.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- O tempo total entre a diluição e o início da perfusão não deve exceder as 24 horas. Conservar a solução diluída a temperatura inferior a 25°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Akynzeo

- As substâncias ativas são o fosnetupitant e o palonossetrom. Cada frasco para injetáveis contém 235 mg de fosnetupitant e 0,25 miligramas de palonossetrom.
- Os outros ingredientes são manitol, edetato dissódico (E386), hidróxido de sódio (E524), ácido clorídrico diluído (E507) (para ajuste do pH) e água.

Este medicamento contém sódio, ver secção 2 para obter mais informação.

Qual o aspeto de Akynzeo e conteúdo da embalagem

Akynzeo concentrado para solução para perfusão é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, estéril e é fornecido numa embalagem com um frasco para injetáveis de vidro Tipo I, de 20 ml, de dose única, com uma rolha de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém uma dose.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB
Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB
Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL
Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 670 0750

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB
Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

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

Malte

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

Nederland

Immedica Pharma AB
Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Immedica Pharma AB
Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

United Kingdom (Northern Ireland)
Chugai Pharma France
Tel: +33 1 79 36 36 18

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para a diluição de AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Preparação de Akynzeo

Passo 1	Prepare asseticamente um frasco para injetáveis ou saco de perfusão de 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
Passo 2	Retire asseticamente todo o volume de concentrado do frasco para injetáveis de AKYNZEO e transfira-o para um frasco para injetáveis ou saco de perfusão contendo 30 ml de solução injetável de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfazer um volume total de 50 ml.
Passo 3	Antes de administrar, inspecione a solução diluída final quanto a partículas de matéria e descoloração. Elimine o frasco para injetáveis ou saco se observar partículas e/ou descoloração.

A solução final diluída é estável durante 24 horas a 25°C.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas de matéria e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

O aspeto da solução diluída é igual ao aspeto do solvente.

Eliminar qualquer solução restante e resíduos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O medicamento não pode ser diluído ou misturado com soluções para as quais não foi estabelecida a compatibilidade física e química (ver Resumo das Características do Medicamento [RCM], secção 6.2).