

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **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.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 7 mg de sorbitol e 20 mg de sacarose.

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

##### *Adultos*

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 Akynzeo (ver secção 4.5 e o esquema de administração dos estudos clínicos na secção 5.1).

##### *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.

### *População pediátrica*

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

### *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 do Akynzeo 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, Akynzeo deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

### Modo de administração

Via oral.

A cápsula deve ser engolida inteira.

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

### Síndrome da serotonina

Tem havido notificações de síndrome da serotonina com a utilização de antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, 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.

### Prolongamento de QT

Foi conduzido um estudo do ECG em voluntários adultos saudáveis do sexo masculino e feminino com 200 ou 600 mg de netupitant oral, administrados em associação com, respetivamente, 0,5 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 fármaco em estudo.

Contudo, dado que o Akynzeo contém um antagonista do recetor 5-HT<sub>3</sub>, 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, tais como a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanilo e quinidina (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

O Akynzeo contém sorbitol e sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

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.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Quando o Akynzeo é utilizado concomitantemente com outro inibidor do CYP3A4, as concentrações plasmáticas do netupitant podem aumentar. Quando o Akynzeo 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 AUC<sub>0-24</sub> (Dia 1), a AUC<sub>24-36</sub> (Dia 2), e a AUC<sub>84-108</sub> e a AUC<sub>84-∞</sub> (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 o Akynzeo (ver secção 4.2).

##### *Medicamentos quimioterapêuticos (docetaxel, etoposido, ciclofosfamida)*

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

##### *Contraceptivos orais*

Quando administrado com uma dose única oral de 60 µg de etinilestradiol e 300 µg de levonorgestrel, o Akynzeo não teve 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 o Akynzeo.

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

Tem havido notificações de síndrome da serotonina após a utilização concomitante de antagonistas do 5-HT<sub>3</sub> e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS e IRSN) (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.

## Efeito do cetoconazol e da rifampicina

A administração de cetoconazol, um inibidor do CYP3A4, com Akynzeo aumentou a AUC do netupitant 1,8 vezes e a  $C_{\text{máx}}$  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 isoladamente, diminuiu a AUC do netupitant 5,2 vezes e a  $C_{\text{máx}}$  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 o Akynzeo 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 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  $C_{\text{máx}}$  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 Akynzeo. 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 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.

## Amamentação

Desconhece-se se o palonossetrom ou o netupitant são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. O Akynzeo não deve ser utilizado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Akynzeo 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 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.

### Lisa tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de Akynzeo foi avaliado em 1169 doentes com cancro que receberam pelo menos um ciclo de quimioterapias oncológicas altamente emetogénicas ou moderadamente emetogénicas em três estudos em dupla ocultação, com controlo ativo. As reações adversas notificadas com uma incidência maior com o Akynzeo do que com 0,5 mg de palonossetrom isoladamente, por via oral, 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).

## Reações adversas por classes de sistemas de órgãos

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas frequentes</b>	<b>Reações adversas pouco frequentes</b>	<b>Reações adversas raras</b>
<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
<i>Afeções oculares</i>			Conjuntivite
			Visão turva
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	
<i>Cardiopatias</i>		Bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau	Arritmia
		Cardiomiopatia	Bloqueio aurículo-ventricular de segundo grau
		Distúrbios da condução	Bloqueio de ramo
			Incompetência da válvula mitral
			Isquemia do miocárdio
			Extrassístoles ventriculares
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão	Hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Soluços	
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação	Dor abdominal	Disfagia
		Diarreia	Saburra lingual
		Dispepsia	
		Flatulência	
		Náuseas	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Alopecia	
		Urticária	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Dores de costas

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas frequentes</b>	<b>Reações adversas pouco frequentes</b>	<b>Reações adversas raras</b>
<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 MB no sangue
		Aumento da creatinina no sangue	Depressão do segmento ST no eletrocardiograma
		Prolongamento de QT no eletrocardiograma	Segmento ST-T anormal no eletrocardiograma
			Aumento da troponina

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Não foram atribuídas reações adversas frequentes ao netupitant, o componente novo da combinação fixa, já que a sua frequência foi similar à do palonossetrom oral isoladamente. 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 do Akynzeo. 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.

#### 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**

Não está disponível qualquer informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Akynzeo. Foram utilizadas doses de netupitant até 600 mg e doses de palonossetrom até 6 mg em estudos clínicos sem quaisquer preocupações em termos de segurança. 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-HT<sub>3</sub>); código ATC: A04AA55

## Mecanismo de ação

O netupitant é um antagonista seletivo dos recetores da substância P/neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana.

O palonossetrom é um antagonista dos recetores 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> situados nos aferentes vagais iniciando assim o reflexo do vômito.

A emese tardia tem sido associada à ativação dos recetores da neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) da família da taucicnina (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 NK<sub>1</sub> 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/m<sup>2</sup>). 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.

### **Regime de tratamento antiemético oral — Estudo HEC**

<b>Regime de tratamento</b>	<b>Dia 1</b>	<b>Dias 2 a 4</b>
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 a seguir.

**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>
<b>Parâmetro de avaliação primário</b>			
Resposta completa			
Fase global <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
<b>Parâmetros de avaliação secundários major</b>			
Resposta completa			
Fase aguda <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Fase tardia <sup>†</sup>	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	98,5	93,4	0,021

<sup>‡</sup>Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com cisplatina.

<sup>†</sup>Fase tardia: 25 a 120 horas após o tratamento com cisplatina.

<sup>§</sup>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.

**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 epirrubicina (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.

### 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 <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Parâmetros de avaliação secundários major			
Resposta completa			
Fase aguda <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Fase global <sup>§</sup>	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.

<sup>‡</sup>Fase aguda: 0 a 24 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

<sup>†</sup>Fase tardia: 25 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida

<sup>§</sup>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 doxorrubicina) 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  $C_{máx}$  num período de, aproximadamente, 5 horas. Houve um aumento supraproporcional da  $C_{máx}$  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 ( $C_{máx}$ ) foi de  $486 \pm 268$  ng/ml (média  $\pm$  DP) e o tempo mediano até à concentração máxima ( $T_{máx}$ ) 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  $C_{máx}$ , 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  $C_{máx}$  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 ( $C_{máx}$ ) 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 ( $C_{máx}$ ) foi de  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (média  $\pm$  DP) e o tempo até à concentração máxima ( $T_{máx}$ ) foi de  $5,1 \pm 1,7$  horas. Nos indivíduos do sexo feminino ( $n=18$ ), a AUC média foi 35% mais elevada e a  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$  foi de  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml e a  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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 sistêmica 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  $C_{\text{máx}}$  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-HT<sub>3</sub> 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  $37 \pm 12$  horas (média  $\pm$  DP) e, em doentes oncológicos, a  $t_{1/2}$  foi de  $48 \pm 19$  horas. Após uma dose única de aproximadamente 0,75 mg de palonossetrom intravenoso, a depuração corporal total do palonossetrom em indivíduos saudáveis foi de  $160 \pm 35$  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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  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  $\geq 9$ ) 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

Croscarmellose sódica

Sílica coloidal hidratada

Fumarato sódico de estearilo

Estearato de magnésio

*Cápsula mole de palonossetrom*  
*Conteúdo da cápsula*  
Monocaprilocaprato de glicerol (tipo I)  
Glicerol  
Oleato de poliglicerol  
Água purificada  
Butil-hidroxianisol (E320)

*Invólucro da cápsula*  
Gelatina  
Glicerol  
Sorbitol  
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**

3 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 contendo uma cápsula.  
Embalagem com uma cápsula.

**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

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

**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(s) fabricante(s) responsável(eis) 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**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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.

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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**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**

Também contém sacarose e sorbitol. Ver o folheto informativo para obter mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 cápsula

**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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

akynzeo

**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. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas Netupitant/Palonossetrom

- ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários 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 NK<sub>1</sub>) bloqueia os recetores para a substância P e o palonossetrom (um antagonista do recetor 5-HT<sub>3</sub>) 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 ou de rins
- 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.

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.

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
- 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 e pode conter vestígios de soja.** Este medicamento contém sacarose e sorbitol (tipos de açúcar). Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento pode conter vestígios de lecitina, derivados da soja. Se for alérgico ao amendoim ou à soja, consulte o seu médico imediatamente se detetar quaisquer sinais de uma reação alérgica. Os sinais podem incluir 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.

## **3. Como tomar Akynzeo**

Tome este medicamento exatamente de acordo com as indicações do 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.

### **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 secundários possíveis**

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

##### **Efeitos secundários graves**

Pare de tomar Akynzeo e fale com o seu médico imediatamente se detetar os seguintes efeitos secundários 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 secundários**

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

**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
- 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, náuseas, dor, indigestão, soluços, gases ou diarreia
- níveis elevados de certas enzimas, incluindo as enzimas do sangue e 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” e “distúrbios da condução”)
- 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
- sensação de calor
- perturbações do sono
- tensão arterial baixa

- dor no peito (não relacionada com o coração)
- entorpecimento, visão turva
- esgotamento nervoso súbito, alterações do humor
- infecção e inflamação da bexiga (cistite)
- 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, 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 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 “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)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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, monocaprilcaprato de glicerol (tipo I), glicerol, oleato de poliglicerol, água purificada, butil-hidroxianisol (E320), gelatina, sorbitol, 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 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.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanda

**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>.