

AKYNZEO[®]
(netupitano/cloridrato de palonosetrona)

United Medical

Cápsulas
0,56 mg + 300 mg

Bula Profissional da Saúde

AKYNZEO®

netupitanto/cloridrato de palonosetrona

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura contendo 300 mg de netupitanto e 0,56 mg de cloridrato de palonosetrona disponível em embalagens contendo 1 cápsula.

VIA ORAL
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de **AKYNZEO®** (netupitanto 300 mg/cloridrato de palonosetrona 0,56 mg) é uma combinação fixa de netupitanto e cloridrato de palonosetrona composta de uma cápsula dura de cor caramelo claro que contém três comprimidos, cada um contendo 100 mg de netupitanto, e uma cápsula mole contendo 0,56 mg de cloridrato de palonosetrona (equivalente a 0,50 mg de palonosetrona).

Excipientes: celulose microcristalina, ésteres láuricos de sacarose, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, estearato de magnésio, água purificada, monocaprilocaprato de glicerila, gelatina, sorbitol, glicerol, dioleato de poliglicerila, dióxido de titânio, butil-hidroxianisol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES

AKYNZEO® é indicado para adultos em casos de:

- Prevenção de náusea e vômitos agudos ou tardios associados com quimioterapia antineoplásica altamente emetogênica baseada em cisplatina.
- Prevenção de náusea e vômitos agudos ou tardios associados com quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogênica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração oral de **AKYNZEO®** em combinação com dexametasona mostrou prevenir as náuseas e vômitos agudos e tardios associados aos ciclos iniciais e repetidos de quimioterapias em dois estudos.

Estudo 1¹

Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, paralelo, duplo-cego, controlado, com 694 pacientes, a eficácia e segurança de uma dose única oral de netupitanto em combinação com palonosetrona oral foi comparada com uma dose oral única de palonosetrona em pacientes com câncer que receberam um regime de quimioterapia que incluiu cisplatina (dose média = 75 mg/m²). A eficácia de **AKYNZEO®** foi avaliada em 135 pacientes que receberam **AKYNZEO®** (netupitanto 300 mg e cloridrato de palonosetrona 0,56 mg) e 136 pacientes que receberam palonosetrona 0,5 mg oral. Os regimes de tratamento para os braços tratados com **AKYNZEO®** e palonosetrona estão resumidos na Tabela 1.

TABELA 1: Regime de Tratamento Antiemético Oral no Estudo de Quimioterapia Altamente Emetogênica

| Regime de Tratamento | Dia 1 | Dias 2 a 4 |
|----------------------|--|-------------------------------------|
| | AKYNZEO® | |
| AKYNZEO® | netupitanto 300 mg / cloridrato de palonosetrona 0,56 mg dexametasona 12 mg | dexametasona 8 mg uma vez ao dia |
| palonosetrona | palonosetrona 0,5 mg dexametasona 20 mg | dexametasona 8 mg duas vezes ao dia |

Dentre os 135 pacientes que receberam **AKYNZEO®**, 43% eram mulheres, e todos os pacientes eram brancos. A idade variou de 19 a 77 anos, com uma idade média de 53 anos.

Durante o estudo, 86% dos 135 pacientes tratados no braço **AKYNZEO®** receberam um agente quimioterápico

concomitante além da cisplatina determinada pelo protocolo. Os agentes quimioterápicos mais comuns e a proporção de pacientes expostos foram ciclofosfamida (34%), fluoruracila (24%), etoposídeo (21%) e doxorrubicina (16%). Os principais parâmetros de avaliação finais de eficácia foram a resposta completa (RC) (definido como nenhum episódio emético e nenhum uso de medicação de resgate) para o intervalo de 25-120 horas (fase tardia), RC para o intervalo de 0-24 horas (fase aguda) e RC dentro de 120 horas (fase geral) após o início da administração da quimioterapia. Um resumo dos principais resultados é apresentado na Tabela 2.

TABELA 2: Proporção de Pacientes que Responderam por Grupo de Tratamento e Fase do Estudo 1

| | AKYNZEO® netupitanto 300 mg / cloridrato de palonosetrona 0,56 mg N = 135 % | palonosetrona 0,5 mg N = 136 % | valor de p* |
|--------------------------|--|---|--------------------|
| RESPOSTA COMPLETA | | | |
| Fase Tardia** | 90,4 | 80,1 | ≤ 0,05 |
| Fase Aguda*** | 98,5 | 89,7 | ≤ 0,01 |
| Fase Geral§ | 89,6 | 76,5 | ≤ 0,01 |

* Valores de p ajustados para múltiplas comparações utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por gênero.

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

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

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

Estudo 2²

Em um estudo de superioridade, multicêntrico, randomizado, paralelo, duplo-cego, controlado por ativo, a eficácia e segurança de uma dose oral única de **AKYNZEO®** foram comparadas com uma dose única oral de palonosetrona 0,5 mg em pacientes com câncer, programados para receber o primeiro ciclo de um regime de antraciclina e ciclofosfamida (AC) para o tratamento de um tumor maligno sólido (Estudo 2). Todos os pacientes receberam uma dose oral única de dexametasona.

Os regimes de tratamento para os braços **AKYNZEO®** e palonosetrona estão resumidos na Tabela 3.

TABELA 3: Regime de Tratamento Antiemético Oral no Estudo 2

| Regime de Tratamento | Dia 1 | Dias 2 a 4 |
|-----------------------------|--|-------------------------------|
| AKYNZEO® | AKYNZEO® netupitanto 300 mg / cloridrato de palonosetrona 0,56 mg dexametasona 12 mg | Nenhum tratamento antiemético |
| palonosetrona | palonosetrona 0,5 mg dexametasona 20 mg | Nenhum tratamento antiemético |

Após a conclusão do ciclo 1, os pacientes tiveram a opção de participar de um estudo de extensão de múltiplos ciclos, recebendo o mesmo tratamento designado no ciclo 1. Não houve limite pré-especificado do número de ciclos consecutivos repetidos para qualquer paciente.

Um total de 1.455 pacientes foi randomizado para o braço **AKYNZEO®** ou o braço palonosetrona. Um total de 1.450 pacientes (**AKYNZEO®** n=725; palonosetrona n=725) recebeu o medicamento do estudo: dentre esses, 1.438 pacientes (98,8%) concluíram o ciclo 1 e 1.286 pacientes (88,4%) continuaram o tratamento na extensão de múltiplos ciclos. Um total de 907 pacientes (62,3%) concluiu a extensão de múltiplos ciclos até um máximo de oito ciclos de tratamento. Dentre os 725 pacientes que receberam **AKYNZEO®**, 711 (98%) eram mulheres, 79% eram Brancos, 14% Asiáticos, 6% Hispânicos e < 1% eram Negros ou Outros. A idade variou de 22 a 79 anos, com uma idade média de 54 anos. Um total de 724 pacientes (99,9%) foi tratado com ciclofosfamida. Todos os pacientes foram adicionalmente tratados com doxorrubicina (68,0%) ou pirrubicina (32,0%).

Durante o primeiro ciclo, 32% dos 725 pacientes tratados com **AKYNZEO®** receberam um agente quimioterápico concomitante em adição aos regimes determinados pelo protocolo, sendo os quimioterápicos mais comuns a fluoruracila (28,3%) e docetaxel (2,6%).

Os parâmetros primários de avaliação final de eficácia foram a taxa de RC na fase tardia, 25-120 horas após o início da administração da quimioterapia.

Os principais parâmetros secundários de avaliação final de eficácia incluíram a RC para as fases aguda e geral. Um resumo dos principais resultados do Estudo 2 é apresentado na Tabela 4.

TABELA 4: Proporção de Pacientes que Responderam por Grupo de Tratamento e Fase – Ciclo 1 no Estudo 2

| | AKYNZEO® netupitanto 300 mg / cloridrato de palonosetrona 0,56 mg N = 724 % | palonosetrona 0,5 mg N = 725 % | valor de p* |
|---|--|--|-------------|
| PARÂMETRO PRIMÁRIO DE AVALIAÇÃO FINAL | | | |
| RESPOSTA COMPLETA | 76,9 | 69,5 | 0,001 |
| • Fase Tardia ** | | | |
| PRINCIPAIS PARÂMETROS SECUNDÁRIOS DE AVALIAÇÃO FINAL | | | |
| RESPOSTA COMPLETA | | | |
| • Fase Aguda *** | 88,4 | 85,0 | 0,047 |
| • Fase Geral § | 74,3 | 66,6 | 0,001 |

* Valor de p pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por faixa etária e região.

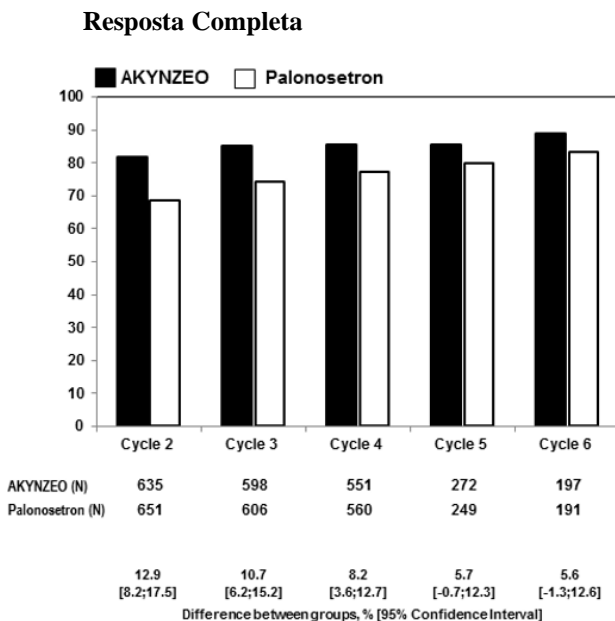
***Fase aguda: 0 a 24 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida.

** Fase tardia: 25 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida.

§ Fase geral: 0 a 120 horas após o regime com antraciclina e ciclofosfamida.

Múltiplos ciclos

Os pacientes continuaram a extensão de múltiplos ciclos por até 7 ciclos adicionais de quimioterapia. A proporção de pacientes com resposta completa na fase tardia por grupo de tratamento em cada ciclo (ciclos 2 a 6) é apresentada na Figura 1. Um número limitado de pacientes recebeu tratamento além do ciclo 6. Durante todos os ciclos, a taxa de RC na fase tardia foi maior para **AKYNZEO®** do que para a palonosetrona. A atividade antiemética de **AKYNZEO®** foi mantida durante todos os ciclos repetidos para estes pacientes que continuaram cada um dos múltiplos ciclos.

Figura 1: Proporção de Pacientes com Resposta Completa na Fase Tardia por Grupo de Tratamento e Ciclo no Estudo 2


Estudos clínicos adicionais (Estudo 3 e Estudo 4) foram conduzidos para apoiar a eficácia de **AKYNZEO®**.

Estudo 3³

Em um estudo separado, 309 pacientes recebendo ciclos iniciais e repetidos de quimioterapia (incluindo regimes de carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e doxorrubicina) receberam **AKYNZEO®**; a eficácia foi mantida por todos os ciclos.

Estudo 4⁴

Um estudo clínico de não-inferioridade, multicêntrico, multinacional, randomizado, controlado por ativo, duplo-cego, duplo-mascarado, de grupos paralelos, a eficácia e segurança de uma única dose oral de palonosetrona 0,5 mg foram

comparadas à palonosetrona 0,25 mg intravenosa em pacientes com câncer, programados para receber quimioterapia à base de cisplatina altamente emetogênica (≥ 70 mg/m²). O objetivo deste estudo foi demonstrar que a palonosetrona 0,5 mg oral contribuiu para a eficácia de **AKYNZEO**[®] durante a fase aguda (primeiras 24 horas após a quimioterapia para o câncer) no cenário de quimioterapia à base de cisplatina. Um total de 739 pacientes (palonosetrona oral n=370; palonosetrona intravenosa n=369) recebeu o medicamento do estudo.

O parâmetro primário de avaliação final da eficácia foi a resposta completa (RC) (definida como nenhum episódio emético e nenhum uso de medicação de resgate) dentro de 24 horas (fase aguda) após o início da administração da quimioterapia à base de cisplatina. No braço palonosetrona oral, 89,4% dos pacientes alcançaram uma RC na fase aguda comparado a 86,2% dos pacientes no braço palonosetrona intravenosa, com uma diferença de 3,21% (IC 99%: -2,74% a 9,17%). A não-inferioridade de palonosetrona oral em relação à palonosetrona intravenosa foi demonstrada uma vez que o limite inferior do IC 99% bicaudal para a diferença nas proporções de pacientes com RC foi maior (ou seja, mais próximo a zero) do que a margem de não- inferioridade pré-definida de -15%.

Referências bibliográficas

1. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose- ranging pivotal study. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1340-6.
2. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1328-33.
3. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, et al. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1333-9.
4. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin- based highly emetogenic chemotherapy (HEC). Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, et al. *Support Care Cancer.* 2015 Feb 28.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Mecanismo de Ação

O netupitanto é um antagonista seletivo dos receptores da substância P/neuroquinina (NK1) humana.

A palonosetrona é um antagonista do receptor de 5-HT₃ com uma forte afinidade de ligação para este receptor e pouca ou nenhuma afinidade para outros receptores.

A quimioterapia para o câncer pode estar associada com uma alta incidência de náuseas e vômitos, principalmente quando certos agentes, como a cisplatina, são utilizados. Os receptores de 5-HT₃ estão localizados nos terminais dos nervos vago na periferia e centralmente na zona de ativação quimiorreceptora da área postrema. Os agentes quimioterápicos causam náuseas e vômitos pela estimulação da liberação de serotonina a partir das células enterocromafínicas do intestino delgado. A serotonina, então, ativa os receptores de 5-HT₃ localizados nos aferentes vagais para iniciar o reflexo de vômito. É conhecido que o desenvolvimento de vômitos agudos depende da serotonina e foi demonstrado que seus receptores de 5-HT₃ estimulam seletivamente a resposta emética.

Os vômitos tardios foram amplamente associados com a ativação dos receptores de neuroquinina 1 (NK1) da família taquiquinina (amplamente distribuídos nos sistemas nervosos central e periférico) pela substância P.

Como demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*, o netupitanto inibe as respostas mediadas pela substância P.

3.2 Farmacodinâmica

Ocupação do Receptor de NK₁

A ocupação do receptor para o regime de dose para NVIQ (náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia) de netupitanto foi mensurada em um estudo de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) em humanos. O netupitanto mostrou atravessar a barreira hematoencefálica com uma ocupação do receptor de NK₁ de 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0%, e 76,0% no estriado em 6, 24, 48, 72 e 96 horas, respectivamente, após a administração de 300 mg de netupitanto.

Eletrofisiologia Cardíaca

A administração concomitante de uma dose única de 600 mg de netupitanto e 1,5 mg de palonosetrona não teve efeitos significativos sobre o intervalo QTc.

3.3 Farmacocinética

Após a administração de uma dose única de **AKYNZEO®** em indivíduos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de netupitanto e palonosetrona foi alcançado em aproximadamente 5 horas.

TABELA 5: Parâmetros de Farmacocinética (média e CV%) Após Administração de Dose Única de AKYNZEO® a Indivíduos Saudáveis

| | netupitanto | palonosetrona |
|-----------------------------------|-------------|---------------|
| C _{máx} (ng/mL) | 434 (56) | 1,53 (25) |
| T _{máx} ¹ (h) | 5 (2-12) | 5 (1-12) |
| AUC (ng*h/mL) | 14.401 (51) | 56,7 (33) |
| T _{1/2} (h) | 96 (61) | 44 (34) |

¹mediana (mín.-máx.)

Quando administrado em condições de alimentação, a exposição sistêmica ao netupitanto e palonosetrona foi semelhante àquela obtida em condições de jejum.

Em pacientes com câncer que receberam uma dose única de **AKYNZEO®** uma hora antes da quimioterapia (docetaxel, etoposídeo ou ciclofosfamida), a C_{máx} e AUC do netupitanto e seus metabólitos foram semelhantes àquelas em indivíduos saudáveis. A C_{máx} e AUC médias de palonosetrona em pacientes com câncer foram semelhantes àquelas em indivíduos saudáveis.

Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética de netupitanto e palonosetrona quando 450 mg de netupitanto oral e 0,75 mg de palonosetrona oral foram administrados concomitantemente.

O netupitanto

Absorção

Após a administração oral de uma dose única de netupitanto, o netupitanto começou a ser mensurável no plasma entre 15 minutos e 3 horas após a administração. As concentrações plasmáticas alcançaram a C_{máx} em aproximadamente 5 horas. Houve um aumento maior do que proporcional à dose na exposição sistêmica com o aumento da dose de 10 mg para 300 mg e um aumento proporcional à dose na exposição sistêmica com o aumento da dose de 300 mg para 450 mg.

Distribuição

Nos pacientes com câncer, a disposição de netupitanto foi caracterizada por um grande volume de distribuição aparente (V_z/F: 1.982 ± 906 L) (média ± DP). A ligação de netupitanto às proteínas plasmáticas humana é superior a 99,5% em concentrações do fármaco variando de 10-1.300 ng/mL e às ligações proteicas de seus principais metabólitos (M1, M2 e M3) são superiores a 97% em concentrações do fármaco variando de 100 a 2.000 ng/mL.

Metabolismo

Uma vez absorvido, o netupitanto é extensivamente metabolizado para formar os três principais metabólitos: derivado desmetil, M1; derivado N-óxido, M2; e derivado OH-metil, M3. O metabolismo é mediado principalmente pela CYP3A4 e, em menor extensão, pela CYP2C9 e CYP2D6. Os metabólitos M1, M2 e M3 mostraram ligar-se ao receptor da substância P/neuroquinina 1 (NK₁).

A C_{máx} média foi de aproximadamente 11%, 47% e 16% de netupitanto para os metabólitos M1, M2 e M3, respectivamente. A AUC média para os metabólitos M1, M2 e M3 foi de 29%, 14% e 33% de netupitanto, respectivamente. O t_{máx} mediano para o metabólito M2 foi de aproximadamente 5 horas e de aproximadamente 17-32 horas para os metabólitos M1 e M3.

Eliminação

O netupitanto é eliminado do corpo de forma multiexponencial, com uma meia-vida de eliminação aparente em pacientes com câncer de 80 ± 29 horas (média ± DP) e com um clearance sistêmico estimado de 20,3 ± 9,2 L/h (média ± DP) após uma dose única oral de **AKYNZEO®**.

Após a administração oral única de [¹⁴C]-netupitanto, aproximadamente metade da radioatividade administrada foi recuperada na urina e fezes dentro de 120 horas após a administração. O total de 3,95% e 70,7% da dose radioativa foi recuperado na urina e fezes coletadas ao longo de 336 horas, respectivamente, e a fração média de uma dose oral de netupitanto excretada inalterada na urina é de menos do que 1%, sugerindo que o clearance renal não é uma via de eliminação significativa para as entidades relacionadas ao netupitanto. Estima-se que aproximadamente 86,5% e 4,7% da radioatividade administrada seja excretada nas fezes e urina em 30 dias após a dose.

A palonosetrona

Absorção

Após a administração oral, a palonosetrona é bem absorvida com sua biodisponibilidade absoluta alcançando 97%. Após doses orais únicas utilizando solução tamponada, as concentrações máximas médias de palonosetrona ($C_{m\acute{a}x}$) e a área sob a curva de concentração-tempo ($AUC_{0-\infty}$) foram proporcionais à dose ao longo do intervalo de administração de 3,0 a 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em indivíduos saudáveis.

Distribuição

A palonosetrona tem um volume de distribuição de aproximadamente $8,3 \pm 2,5$ L/kg. Aproximadamente 62% da palonosetrona se liga às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A palonosetrona é eliminada por diversas rotas com aproximadamente 50% metabolizada para formar dois metabólitos principais: N-óxido-palonosetrona e 6-S-hidroxi-palonosetrona. Cada um destes metabólitos tem menos do que 1% da atividade antagonista do receptor de 5-HT₃ da palonosetrona. Estudos de metabolismo in vitro sugeriram que a CYP2D6 e, em uma menor extensão, a CYP3A4 e CYP1A2 estão envolvidas no metabolismo da palonosetrona. No entanto, os parâmetros de farmacocinética não são significativamente diferentes entre metabolizadores fracos e extensivos de substratos da CYP2D6.

Eliminação

Após a administração de uma dose única oral de 0,75 mg de [14C]-palonosetrona 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 palonosetrona inalterada excretada na urina representou aproximadamente 40% da dose administrada. Nos pacientes com câncer, o $t_{1/2}$ foi de 48 ± 19 horas. Após uma dose única de aproximadamente 0,75 mg de palonosetrona por via intravenosa, o clearance corporal total de palonosetrona em indivíduos saudáveis foi de 160 ± 35 mL/h/kg (média \pm DP) e o clearance renal foi de $66,5 \pm 18,2$ mL/h/kg.

Populações Especiais

Gênero

Em uma análise agrupada, a $C_{m\acute{a}x}$ de netupitanto foi 35% maior em mulheres do que em homens, enquanto a AUC foi semelhante entre homens e mulheres. Em indivíduos do sexo feminino, a AUC média para palonosetrona foi 35% maior e a $C_{m\acute{a}x}$ média foi 26% maior do que nos indivíduos do sexo masculino.

Geriátrica

Em pacientes com câncer que receberam **AKYNZEO**[®], as análises de farmacocinética da população indicaram que a idade (dentro do intervalo de 29 a 75 anos) não influencia a farmacocinética do netupitanto ou palonosetrona. Em indivíduos idosos e saudáveis (> 65 anos de idade), a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ médias foram 25% e 36% maiores, respectivamente, para netupitanto, e 37% e 10% maiores, respectivamente, para palonosetrona, comparado àquelas em adultos mais jovens saudáveis (22-45 anos de idade).

Insuficiência Hepática

Os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de netupitanto e palonosetrona foram estudados após a administração de uma dose oral única de **AKYNZEO**[®] a pacientes com insuficiência hepática leve (score Child-Pugh 5 a 6), moderada (score Child-Pugh 7 a 9) ou grave (score Child-Pugh > 9).

Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, a $AUC_{0-\infty}$ média de netupitanto foi 67% e 86% maior, respectivamente, do que em indivíduos saudáveis e a $C_{m\acute{a}x}$ média para netupitanto foi aproximadamente 40% e 41% maior, respectivamente, do que em indivíduos saudáveis.

Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, a $AUC_{0-\infty}$ média de palonosetrona foi 33% e 62% maior, respectivamente, do que em indivíduos saudáveis e a $C_{m\acute{a}x}$ média para palonosetrona foi aproximadamente 14% maior e inalterada, respectivamente, do que em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética de netupitanto e palonosetrona foi avaliada a partir de apenas dois pacientes com insuficiência hepática grave. Estes dados são muito limitados para tirar uma conclusão.

Insuficiência renal

Em uma análise de farmacocinética da população, a insuficiência renal leve e moderada não afetou significativamente a farmacocinética do netupitanto em pacientes com câncer. O netupitanto não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

A insuficiência renal leve a moderada não afeta significativamente os parâmetros de farmacocinética da palonosetrona. Em um estudo com palonosetrona intravenosa, a exposição sistêmica total à palonosetrona aumentou aproximadamente

28% nos pacientes com insuficiência renal grave em relação aos indivíduos saudáveis.

A farmacocinética da palonosetrona ou do netupitanto não foi estudada em indivíduos com doença renal em estágio final.

Interações medicamentosas:

Estudos *in vitro* mostraram que o netupitanto e seu metabólito M1 são inibidores da CYP3A4. Um estudo *in vivo* confirmou que o netupitanto é um inibidor moderado da CYP3A4.

Com base nos estudos *in vitro*, é improvável que o netupitanto e seus metabólitos tenham interações *medicamentosas in vivo* através da inibição da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 na dose clínica de 300 mg.

O netupitanto e seus metabólitos M1, M2 e M3 não são indutores da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Com base em estudos *in vitro*, o netupitanto é um inibidor dos transportadores de P-gp e BCRP. Além disso, o netupitanto não é substrato para P-gp, porém o metabólito M2 é um substrato para P-gp. Estudos *in vitro* indicam que é improvável que o netupitanto e seus três principais metabólitos apresentem interações *medicamentosas in vivo* com transportadores de efluxo humanos BSEP, MRP2 e transportadores de captação humanos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 e OCT2 na dose clínica de 300 mg.

Em estudos *in vitro*, a palonosetrona não inibe a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5 ou induz a CYP1A2, CYP2D6 ou CYP3A4/5. A CYP2C19 não foi investigada.

dexametasona

A administração concomitante de uma dose única de netupitanto (300 mg) com um regime de dexametasona (20 mg no Dia 1, seguido por 8 mg duas vezes ao dia no Dia 2 ao Dia 4) aumentou significativamente a exposição à dexametasona. Quando o netupitanto foi administrado concomitantemente no Dia 1, a AUC média de dexametasona foi aumentada em 1,7 vezes no Dia 1 e em até 2,4 vezes no Dia 2 e Dia 4.

A duração da inibição de CYP3A4 por uma dose única de **AKYNZEO**[®] (netupitanto 300 mg/ cloridrato de palonosetrona 0,56 mg) foi avaliada utilizando dexametasona como substrato explorador de CYP3A4. A administração concomitante de uma dose única de **AKYNZEO**[®] no Dia 1 com um regime de dexametasona (12 mg no Dia 1 seguida de 8 mg nos Dias 2, 3, 4, 6, 8 e 10) aumentou a AUC média de dexametasona em 1,6 vezes no Dia 1, 2,4 vezes no Dia 4, 1,5 vezes no Dia 6 e 1,2 vezes no Dia 8.

agentes quimioterápicos (docetaxel, etoposídeo, ciclofosfamida)

A exposição sistêmica a agentes quimioterápicos administrados por via intravenosa que são metabolizados pela CYP3A4 foi maior quando **AKYNZEO**[®] foi administrado concomitantemente do que quando a palonosetrona isolada foi administrada concomitantemente em pacientes com câncer.

Com a administração concomitante de **AKYNZEO**[®], a C_{máx} e AUC médias de docetaxel foram 49% e 35% maiores, respectivamente, a C_{máx} e AUC médias de etoposídeo foram aumentadas em 10% e 28%, respectivamente, comparado à administração concomitante com palonosetrona isolada.

A C_{máx} e AUC médias para ciclofosfamida após a administração concomitante com **AKYNZEO**[®] foram 27% e 20% maiores, em comparação à administração concomitante com palonosetrona isolada.

A AUC média de palonosetrona foi aproximadamente 65% maior quando **AKYNZEO**[®] foi administrado concomitantemente com docetaxel do que com etoposídeo ou ciclofosfamida, enquanto a AUC média do netupitanto foi semelhante entre os grupos que receberam docetaxel, etoposídeo ou ciclofosfamida.

midazolam

Quando administrado concomitantemente com netupitanto 300 mg, a C_{máx} e AUC do midazolam após a administração de dose única oral de 7,5 mg de midazolam foram 36% e 126% maiores, respectivamente.

eritromicina

Quando eritromicina 500 mg foi administrada concomitantemente com netupitanto 300 mg, a exposição sistêmica de eritromicina foi altamente variável e a C_{máx} e AUC médias de eritromicina foram aumentadas em 92% e 56%, respectivamente.

contraceptivos Orais

A dose única de **AKYNZEO**[®], quando administrada com uma dose única oral de etinilestradiol 60 µg e levonorgestrel 300 µg, aumentou a AUC do levonorgestrel em 46%. **AKYNZEO**[®] não teve efeito significativo sobre a AUC do etinilestradiol.

digoxina

A administração concomitantemente de netupitanto 450 mg não afetou significativamente a exposição sistêmica e excreção urinária da digoxina, um substrato de glicoproteína P, no estado de equilíbrio. Não é esperado que a administração concomitantemente de **AKYNZEO**[®] com digoxina afete a exposição sistêmica à digoxina.

Efeitos de outros medicamentos sobre AKYNZEO®:

rifampicina

Uma dose única de AKYNZEO® foi administrada com rifampicina, um forte indutor da CYP3A4, após uma administração de 600 mg de rifampicina uma vez ao dia por 17 dias. A farmacocinética do netupitanto e palonosetrona foi comparada àquela após a administração de AKYNZEO® isolado. A administração concomitantemente de rifampicina reduziu a C_{máx} e AUC médias do netupitanto em 62% e 82%, respectivamente, comparado àquelas após AKYNZEO® isolado. A administração concomitantemente de rifampicina reduziu a C_{máx} e AUC médias de palonosetrona em 15% e 19%, respectivamente.

cetoconazol

Uma dose única de AKYNZEO® foi administrada com cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, após uma administração de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia por 12 dias. A farmacocinética de netupitanto e palonosetrona foi comparada àquela após a administração de AKYNZEO® isolado. A administração concomitantemente com cetoconazol aumentou a C_{máx} e AUC médias de netupitanto em 25% e 140%, respectivamente, comparado àquelas após a administração de AKYNZEO® isolado. A C_{máx} e AUC médias de palonosetrona foram 10% e 15% maiores, respectivamente, quando administrado concomitantemente com cetoconazol.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

netupitanto

Estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico não foram realizados com netupitanto. O netupitanto não foi genotóxico no teste de Ames, no teste de mutação celular em linfomas de camundongos, ou no teste *in vivo* de micronúcleos em ratos.

A administração oral diária de netupitanto em ratos em doses de até 30 mg/kg (1,9 vezes a AUC humana em ratos machos e 3,7 vezes a AUC humana em ratos fêmeas na dose humana recomendada) não teve efeito sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo.

palonosetrona

Em um estudo de 104 semanas de carcinogenicidade em camundongos CD-1, os animais foram tratados com doses orais de palonosetrona em 10, 30 e 60 mg/kg/dia. O tratamento com palonosetrona não foi tumorigênico. A maior dose testada produziu uma exposição sistêmica à palonosetrona (AUC plasmática) de aproximadamente 90 a 173 vezes a exposição humana (AUC = 49,7 ng.h/mL) na dose oral recomendada de 0,5 mg. Em um estudo de 104 semanas de carcinogenicidade em ratos Sprague-Dawley, ratos machos e fêmeas foram tratados com doses orais de 15, 30 e 60 mg/kg/dia e 15, 45 e 90 mg/kg/dia, respectivamente. As maiores doses produziram uma exposição sistêmica da palonosetrona (AUC plasmática) 82 e 185 vezes a exposição humana na dose recomendada. O tratamento com palonosetrona produziu incidências elevadas de feocromocitoma adrenal benigno e feocromocitoma combinado benigno e maligno, incidências elevadas de adenoma de células das ilhotas pancreáticas e adenoma e carcinoma combinados e adenoma pituitário em ratos machos. Em ratos fêmeas, produziu adenoma e carcinoma hepatocelular e aumentou as incidências de adenoma de células C da tireoide e adenoma e carcinoma combinados.

A palonosetrona não foi genotóxica no teste de Ames, teste de mutação progressiva em células ovarianas de hamster chinês (CHO/HGPRT), no teste de síntese de DNA não programada de hepatócitos *ex vivo* (UDS), ou no teste de micronúcleos em camundongos. Contudo, foi positivo para efeitos clastogênicos no teste de aberração cromossômica em células ovarianas de hamster chinês (CHO). A palonosetrona em doses orais de até 60 mg/kg/dia (aproximadamente 921 vezes a dose oral humana recomendada com base na área de superfície corporal) não teve efeitos sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AKYNZEO® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas com ou sem hipersensibilidade conhecida a outros antagonistas do receptor de 5-HT₃.

Síndrome serotoninérgica

O desenvolvimento da síndrome serotoninérgica foi relatado com antagonistas do receptor de 5-HT₃. A maioria dos relatos está associada ao uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos (por exemplo, inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRIs), inibidor da recaptação de serotonina e noraepinefrina (SNRIs), inibidor da monoamina oxidase, mirtazapina, fentanila, lítio, tramadol, e azul de metileno intravenoso). Alguns dos casos relatados foram fatais. A síndrome serotoninérgica também foi relatada com superdose de outro antagonista isolado do receptor de 5-HT₃. A maioria dos relatos de síndrome serotoninérgica relacionada ao uso do antagonista do receptor de 5-HT₃ ocorreu na unidade de cuidados pós-anestesia ou centro de infusão.

Os sintomas associados à síndrome serotoninérgica podem incluir a seguinte combinação de sinais e sintomas: mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, delírio e coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, tontura, diaforese, rubor e hipertermia), sintomas neuromusculares (por exemplo, tremor, rigidez, mioclonia, hiperreflexia, e descoordenação), convulsões, com ou sem sintomas gastrintestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreias). Os pacientes devem ser monitorados para emergências da síndrome serotoninérgica, principalmente com o uso concomitante de **AKYNZEO**[®] e outros medicamentos serotoninérgicos. Se os sintomas da síndrome serotoninérgica ocorrerem, descontinuar o uso de **AKYNZEO**[®] e iniciar o tratamento de suporte. Os pacientes devem ser informados do aumento do risco para a síndrome serotoninérgica, principalmente se **AKYNZEO**[®] é utilizado concomitantemente com outros medicamentos serotoninérgicos (vide “Interações medicamentosas - Informações de Aconselhamento ao Pacientes”).

Constipação

Uma vez que a palonosetrona pode aumentar o tempo de trânsito do intestino grosso, pacientes com histórico de constipação ou sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração de **AKYNZEO**[®].

Prolongação do intervalo QT

Um estudo de ECG foi realizado em voluntários adultos do sexo masculino e feminino com netupitanto oral 200 ou 600 mg administrado em combinação com palonosetrona oral 0,5 ou 1,5 mg, respectivamente. O estudo demonstrou que não houve efeito clinicamente importante nos parâmetros de ECG: o ponto mais largo estimado do placebo e base corrigido do intervalo QTc foi 7.0 ms (limite de confiança superior unilateral 95% de 8.8 ms), observado 16 horas após a administração de doses supratrapêuticas (600 mg netupitanto e 1,5 mg palonosetrona). Limite de confiança superior 95% do ponto estimado do placebo e corrigido basal QTcI foi constante dentro de 10 ms em todos os tempos por 2 dias após a administração do medicamento estudado.

No entanto, uma vez que **AKYNZEO**[®] contém um antagonista do receptor 5-HT₃, deve-se ter cautela ao se usar concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em pacientes que possuem ou tem tendência a desenvolver prolongamento do intervalo QT. Essas condições incluem pacientes com histórico pessoal ou familiar de prolongamento de QT, anormalidades eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmia, distúrbios de condução e em pacientes que estejam utilizando medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levem a prolongamento do intervalo QT ou anormalidades eletrolíticas. Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de **AKYNZEO**[®].

Este produto não deve ser utilizado após a quimioterapia para prevenir náusea e vômito tardios, se não associado com outra administração de quimioterápico.

Não deve ser utilizado após a quimioterapia para tratar náusea e vômito tardios.

Deve-se ter cautela em pacientes com comprometimento hepático grave, uma vez que dados disponíveis nesses pacientes são limitados.

AKYNZEO[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo tratamento oral concomitante com medicamentos que são metabolizados principalmente pela CYP3A4 e com faixa terapêutica estreita, como ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, everolimo, alfentanila, diergotamina, ergotamina, fentanila e quinidina.

Excipientes

AKYNZEO[®] contém sorbitol e sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a frutose, mal absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem utilizar este medicamento. Também pode conter traços de lecitina derivada de soja. Portanto, pacientes com hipersensibilidade conhecida a amendoim ou soja devem ser monitorados para possíveis sinais de reação alérgica.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

AKYNZEO[®] possui moderada influência na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Uma vez que pode causar tontura, sonolência ou fadiga, pacientes devem ser orientados e não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Este medicamento está classificado na Categoria de gravidez C e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Resumo de Risco

Estudos adequados e bem controlados com **AKYNZEO**[®] não foram conduzidos com mulheres grávidas. Em estudos de reprodução com animais, nenhum efeito no desenvolvimento embrionário foi observado após a administração diária de netupitanto em ratas grávidas durante o período de organogênese com doses até 3,7 vezes maiores que a AUC na dose única humana recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia. No entanto, um aumento dependente da dose nos efeitos adversos no desenvolvimento embrionário foi observado após a administração diária de netupitanto a coelhas grávidas durante o período de organogênese com doses pelo menos 0,2 vezes a AUC humana na dose única humana recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia. A administração diária de netupitanto em ratos até 3,7 vezes a AUC humana na dose humana recomendada durante a organogênese até a lactação não produziu efeitos adversos na prole. Em estudos de reprodução com animais com palonosetrona, nenhum efeito no desenvolvimento embrionário foi observado após a administração oral durante o período de organogênese em doses até 921 e 1841 vezes maiores que a dose humana recomendada em ratos e coelhos, respectivamente.

AKYNZEO[®] deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem o risco em potencial ao feto.

Dados em animais

A administração diária de até 30 mg/kg de netupitanto em ratos (3,7 vezes a AUC humana na dose humana única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia) durante o período de organogênese não produziu efeitos sobre o desenvolvimento embrionário. No entanto, um aumento na incidência de anormalidades externas e esqueléticas em fetos de coelhos foi observado após a administração diária de 10 mg/kg/dia de netupitanto a coelhos e maior (0,2 vezes a AUC humana na dose humana única recomendada a ser administrada com cada ciclo de quimioterapia) durante o período de organogênese. Essas anormalidades incluíam anormalidades posicionais dos membros e das patas, e esterno fundido. Redução no peso fetal dos coelhos ocorreu com 30 mg/kg/dia. A toxicidade materna em coelhos (isto é, perda de peso corpóreo durante o período de tratamento) também foi observada com 30 mg/kg/dia. A administração diária de até 30 mg/kg/dia de netupitanto (3,7 vezes a AUC humana na dose humana única recomendada) em ratos durante a organogênese até a lactação não produziu efeitos adversos na prole.

Em estudos de reprodução animal com palonosetrona, não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário em ratas grávidas que receberam doses orais de até 60 mg/kg/dia (921 vezes a dose oral humana recomendada com base na área de superfície corporal) ou coelhas grávidas com doses de até 60 mg/kg/dia (1.841 vezes a dose oral humana recomendada com base na área de superfície corporal) durante o período de organogênese.

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção nas mulheres

Mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas ou engravidar enquanto estiverem utilizando **AKYNZEO**[®]. Deve-se realizar teste de gravidez em todas as mulheres pré-menopausa antes de se iniciar o tratamento. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapia e até um mês após o tratamento com este medicamento.

Lactantes

Não se sabe se **AKYNZEO**[®] está presente no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos estão presentes no leite humano e devido ao potencial para tumorigenicidade apresentado pela palonosetrona no estudo de carcinogenicidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”), uma decisão deve ser tomada para descontinuar a amamentação (por até um mês após a última dose) ou para descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Dentre os 1.169 pacientes adultos com câncer tratados com **AKYNZEO**[®] em estudos clínicos, 18% tinham 65 anos

idade ou mais, enquanto 2% tinham 75 anos de idade ou mais. A natureza e a frequência das reações adversas foram semelhantes nos pacientes idosos e jovens. Análises exploratórias do impacto da idade sobre a eficácia foram realizadas nos dois estudos que compararam **AKYNZEO**[®] à palonosetrona (vide “Resultados de eficácia”). No Estudo 1 em pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina, entre os pacientes com menos de 65 anos, 115 foram tratados com **AKYNZEO**[®] e 116 foram tratados com palonosetrona isolada. Entre os pacientes com 65 anos ou mais, 20 foram tratados com **AKYNZEO**[®] e 20 foram tratados com palonosetrona isolada. A diferença nas taxas de Resposta Completa (RC) entre **AKYNZEO**[®] e palonosetrona isolada foi semelhante entre os dois grupos etários em ambas as fases, aguda e tardia. No Estudo 2 em pacientes tratados com quimioterapia com antraciclina mais ciclofosfamida, entre os pacientes com menos de 65 anos, 608 foram tratados com **AKYNZEO**[®] e 602 foram tratados com palonosetrona isolada. Entre os pacientes com mais de 65 anos, 116 foram tratados com **AKYNZEO**[®] e 123 foram tratados com palonosetrona isolada. A diferença nas taxas de RC entre **AKYNZEO**[®] e palonosetrona isolada (4% em < 65 anos e 2% em ≥ 65 anos) foi semelhante entre os dois grupos etários na fase aguda. Na fase tardia, a diferença nas taxas de RC entre **AKYNZEO**[®] e palonosetrona isolada (9% em < 65 anos e 1% em ≥ 65 anos) foi numericamente maior nos pacientes com < 65 anos. A diferença entre os grupos etários na fase tardia do Estudo 2 pode ser explicada, em partes, pela maior RC na fase tardia associada à palonosetrona isolada no grupo etário mais velho (81%) em relação aos pacientes mais jovens tratados com palonosetrona isolada (67%).

Em geral, ter cautela na administração em pacientes idosos, uma vez que eles apresentam uma maior frequência na diminuição da função hepática, renal e cardíaca e doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

Insuficiência Hepática

Não são necessários ajustes de dose para **AKYNZEO**[®] para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Escore 5-8 de Child-Pugh). Dados limitados estão disponíveis com **AKYNZEO**[®] em pacientes com insuficiência hepática grave (Escore > 9 de Child-Pugh). Evitar o uso de **AKYNZEO**[®] em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Superdose”, “Características farmacológicas”).

Insuficiência Renal

Não são necessários ajustes de dose para **AKYNZEO**[®] para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A farmacocinética e segurança de netupitanto não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave, embora a insuficiência renal grave não afete substancialmente a farmacocinética da palonosetrona. A farmacocinética para netupitanto e palonosetrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal que necessitam de hemodiálise. Evitar o uso de **AKYNZEO**[®] em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal (vide “Características farmacológicas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de **AKYNZEO[®] sobre Outros Medicamentos**

Interações com Substratos da CYP3A4

O netupitanto, um componente de **AKYNZEO**[®], é um inibidor moderado da CYP3A4.

AKYNZEO[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes recebendo medicamentos concomitantes que são primariamente metabolizados pela CYP3A4. Uma dose única de netupitanto 300 mg (**AKYNZEO**[®]) inibe significativamente a CYP3A4 por 6 dias. Evitar o uso concomitante de medicamentos que são substratos de CYP3A4 por uma semana, se possível. Se não for possível, considerar a redução da dose dos substratos da CYP3A4.

dexametasona

Uma única dose de netupitanto aumentou a exposição sistêmica de dexametasona concomitante mais de 2 vezes nos Dias 2 e 4. Administrar uma dose reduzida de dexametasona (aproximadamente 50%) com **AKYNZEO**[®] (vide “Posologia e modo de usar”, “Características farmacológicas”).

midazolam

A exposição ao midazolam foi aumentada aproximadamente 2,4 vezes quando coadministrado com netupitanto. Este efeito não foi considerado clinicamente importante. O perfil farmacocinético do netupitanto não foi afetado pela administração concomitante de midazolam. Considerar os potenciais efeitos de aumento na concentração plasmática de midazolam ou outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ao administrar esses medicamentos com **AKYNZEO**[®].

eritromicina

A exposição à eritromicina foi aumentada aproximadamente 1,3 vezes quando coadministrada com netupitanto. Este efeito não foi considerado clinicamente importante. O perfil farmacocinético do netupitanto não foi afetado pela administração concomitante de eritromicina.

Interações com agentes quimioterápicos

A exposição sistêmica de agentes quimioterápicos metabolizados pela CYP3A4 pode aumentar quando administrados com **AKYNZEO**[®]. Agentes quimioterápicos que são sabidamente metabolizados pela CYP3A4 incluem docetaxel, paclitaxel, etoposídeo, irinotecano, ciclofosfamida, ifosfamida, imatinibe, vinorelbina, vimblastina e vincristina (vide “Características farmacológicas”). Aconselha-se cautela e monitoramento para reações adversas relacionadas aos quimioterápicos em pacientes que recebem agentes quimioterápicos metabolizados principalmente via CYP3A4. Além disso, o netupitanto pode afetar a eficácia de agentes quimioterápicos que precisam da ativação pelo metabolismo através da CYP3A4.

Interação com contraceptivos orais

Efeitos clinicamente significativos de **AKYNZEO**[®] sobre a eficácia de contraceptivos orais contendo levonorgestrel e etinilestradiol são improváveis.

Efeitos de Outros Medicamentos sobre AKYNZEO[®]

O netupitanto, um componente de **AKYNZEO**[®], é metabolizado principalmente pela CYP3A4 (vide “Características farmacológicas”). Dessa forma, a administração com medicamentos que inibam ou induzam a atividade da CYP3A4 pode influenciar as concentrações plasmáticas de netupitanto. Consequentemente, a administração concomitante com fortes inibidores da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol) deve ser realizada com cautela e a administração concomitante com fortes indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) deve ser evitada.

Estudos de metabolismo *in vitro* sugeriram que a CYP2D6 e, em menor extensão, a CYP3A4 e CYP1A2 estão envolvidas no metabolismo da palonosetrona.

Efeitos do cetoconazol e rifampicina

A administração de cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, com **AKYNZEO**[®] aumentou a ASC de netupitanto 1,8 vezes e C_{max} 1,3 vezes quando comparado à administração de **AKYNZEO**[®] sozinho. A coadministração de cetoconazol não afetou a farmacocinética da palonosetrona.

A administração de rifampicina, um indutor de CYP3A4, com **AKYNZEO**[®] sozinho reduziu a ASC de netupitanto 5,2 vezes e C_{max} 2,6 vezes. A coadministração de rifampicina não afetou a farmacocinética da palonosetrona.

Dessa forma, a administração concomitante com fortes inibidores da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol) deve ser realizada com cautela e a administração concomitante com fortes indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) deve ser evitada.

Medicamentos Serotoninérgicos

A síndrome serotoninérgica (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonômica e sintomas neuromusculares) foi descrita após o uso concomitante de antagonistas do receptor de 5-HT₃ e outros medicamentos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRIs) (vide “Advertências e precauções”).

Interações adicionais

É improvável que **AKYNZEO**[®] apresente interação com medicamentos que são substratos de P-gp. O netupitanto não é um substrato de P-gp. Quando netupitanto foi administrado no Dia 8 de um esquema de 12 dias de digoxina, não foram observadas alterações na farmacocinética da digoxina.

A inibição do BCRP transportado por efluxo e da isoenzima de glicuronidação UGT2B7 pelo netupitanto e seus metabólitos é improvável e, se ocorrer, de escassa relevância clínica.

Embora dados *in vitro* demonstrem que o netupitanto inibe a UGT2B7, a magnitude de tal efeito na condição clínica não está estabelecida. Deve-se ter cautela quando o netupitanto é combinado com um substrato oral dessa enzima (por exemplo, zidovudina, ácido valproico, morfina).

Dados *in vitro* sugerem que netupitanto inibe o efluxo do transportador BCRP. A relevância clínica deste efeito não foi estabelecida.

Dados *in vitro* demonstram que o netupitanto é um inibidor de P-gp. Em um estudo realizado em voluntários sadios, o netupitanto não alterou a exposição de digoxina, um substrato da P-gp, entretanto aumentou a C_{max} em 1,09 vezes [90%CI 0,9-1,31]. Não se deve excluir o fato que este efeito pode ser mais marcado, e, portanto, clinicamente relevante, em pacientes com câncer, principalmente aqueles com função renal anormal. Portanto, deve-se ter cautela quando netupitanto é combinado com digoxina ou outros substratos de P-gp, como dabigatrana ou colchicina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AKYNZEO[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de AKYNZEO® (netupitanto 300 mg/cloridrato de palonosetrona 0,56 mg) são cápsulas duras com corpo branco e tampa caramelo com “HE1” impresso no corpo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Quimioterapia Altamente Emetogênica, incluindo Quimioterapia à Base de Cisplatina

A posologia recomendada em adultos é uma cápsula de AKYNZEO® administrada aproximadamente 1 hora antes do início da quimioterapia, seguindo-se administração de dexametasona 12 mg por via oral 30 minutos antes da quimioterapia no dia 1, e 8 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 2 a 4 (vide “Resultados de eficácia”).

Quimioterapia a Base de Antraciclinas e Ciclofosfamida e Quimioterapia Não Considerada Altamente Emetogênica

A posologia recomendada em adultos é uma cápsula de AKYNZEO® administrada aproximadamente 1 hora antes do início da quimioterapia, seguindo-se administração de dexametasona 12 mg por via oral 30 minutos antes da quimioterapia no dia 1. A administração de dexametasona nos dias 2 a 4 não é necessária (vide “Resultados de eficácia”).

TABELA 6. Descrição da posologia recomendada de AKYNZEO® quando associado ao uso de dexametasona

| | Quimioterapia Altamente Emetogênica, incluindo Quimioterapia à Base de Cisplatina | Quimioterapia a Base de Antraciclinas e Ciclofosfamida e Quimioterapia Não Considerada Altamente Emetogênica |
|------------------------------|---|---|
| Dia 1 (quimioterapia) | 1 cápsula AKYNZEO® 1 hora antes da quimioterapia + 12 mg dexametasona 30 minutos antes da quimioterapia | 1 cápsula AKYNZEO® 1 hora antes da quimioterapia + 12 mg dexametasona 30 minutos antes da quimioterapia |
| Dia 2 | 8 mg dexametasona | - |
| Dia 3 | 8 mg dexametasona | - |
| Dia 4 | 8 mg dexametasona | - |

AKYNZEO® pode ser ingerido com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comuns relatadas com AKYNZEO® foram cefaleia (3,6%), constipação (3,0%) e fadiga (1,2%). Nenhuma dessas reações foi grave.

Reações adversas tabuladas

O perfil de segurança de AKYNZEO® foi avaliado em 1169 pacientes com câncer recebendo pelo menos um ciclo de quimioterapia para câncer altamente ou moderadamente emetogênica em três estudos duplo-cegos, controlado ativo. As reações adversas relatadas com maior incidência com AKYNZEO® do que com a palonosetrona isolada são listadas na tabela abaixo.

| Classe do sistema orgânico | Reação comum | Reação incomum | Reação rara |
|--|--------------|--------------------------|-------------------------|
| Infeções e infestações | | | Cistite |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | | Neutropenia, leucocitose | Leucopenia, linfocitose |

| Classe do sistema orgânico | Reação comum | Reação incomum | Reação rara |
|---|--------------|---|---|
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | | Diminuição do apetite | Hipocalemia |
| Distúrbios psiquiátricos | | Insônia | Psicose aguda, alteração de humor, distúrbios do sono |
| Distúrbios do sistema nervoso | Cefaleia | Tontura | Hipoestesia |
| Distúrbios oculares | | | Conjuntivite, visão turva |
| Distúrbios auditivos e do labirinto | | Vertigem | |
| Distúrbios cardíacos | | Bloqueio atrioventricular de primeiro grau, cardiomiopatia, distúrbio de condução | Arritmia, bloqueio atrioventricular de segundo grau, bloqueio do ramo do feixe, insuficiência da válvula mitral, isquemia miocárdica, extra-sístole ventricular |
| Distúrbios vasculares | | Hipertensão | Hipotensão |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | | Soluço | |
| Distúrbios gastrintestinais | Constipação | Dor abdominal, diarreia, flatulência, dispepsia, náusea | Disfagia, língua coberta |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos | | Alopecia, urticária | |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo | | | Dor nas costas |
| Distúrbios gerais e no local de administração | Fadiga | Astenia | Calor, dor no peito não cardíaca, gosto anormal do produto |
| Investigações | | Aumento das transaminases hepáticas, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatinina sérica, prolongamento do intervalo QT | Aumento bilirrubina sérica, aumento da creatinina sérica, depressão do segmento ST do eletrocardiograma, segmento ST-T anormal em eletrocardiograma, aumento da troponina |

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

As reações adversas frequentes não foram atribuídas ao netupitanto, o novo componente da combinação, uma vez que suas frequências foram similares quando comparadas com a palonosetrona oral isolada. Além disso, reações adversas de inchaço dos olhos, dispneia e mialgia foram relatadas com palonosetrona oral, porém tais reações não foram observadas durante o desenvolvimento de **AKYNZEO®**. Todas essas reações foram incomuns.

Casos muito raros de anafilaxia, reações anafiláticas/anafilactoides e choque foram relatadas a partir do uso pós-comercialização de palonosetrona intravenosa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdose com **AKYNZEO®**. No caso de superdose, **AKYNZEO®** deve ser descontinuado e o tratamento de suporte geral e monitoramento devem ser fornecidos. Devido à atividade antiemética de **AKYNZEO®**, a êmese induzida pode não ser efetiva. Estudos de diálise não foram realizados; devido ao grande volume de distribuição, é improvável que a diálise seja um tratamento efetivo para superdose de **AKYNZEO®**.

Um total de 33 pacientes adultos com câncer receberam palonosetrona via oral em uma dose de 90 µg/kg (equivalente a doses fixas de 6 mg), como parte de um estudo de escalonamento de dose. Isso é aproximadamente 12 vezes a dose oral recomendada de 0,5 mg de palonosetrona. Este grupo de dose teve uma incidência semelhante de eventos adversos, comparado aos outros grupos de dose e nenhum efeito de resposta de dose foi observado. A maior dose de netupitanto administrada para 1.169 pacientes com câncer foi de 300 mg. A maior dose de netupitanto administrada para 49 indivíduos saudáveis foi de 600 mg. Uma incidência semelhante de eventos adversos foi observada quando comparada a doses mais baixas de netupitanto nas respectivas populações de pacientes com câncer e indivíduos saudáveis.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2576.0036

Farm. Resp.: Gladys Tiemi Morishita Silva – CRF-SP 48.054

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Importado por:

United Medical Ltda.

Av. dos Imarés, 401, São Paulo, SP

CNPJ: 68.949.239/0001-46

SAC 0800-770-5180

Fabricado por:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. (HBP)

Damastown- Irlanda

® = Marca registrada de Helsinn Healthcare SA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2022.



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|--|--|---------------|--|-------------------|-------------------------------|------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 21/03/2023 | Gerado no momento do peticionamento | 10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/08/2022 | 4519004/22-5 | MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial) | 28/11/2022 | Inclusão inicial | VP/VPS | 0,56 MG + 300 MG CAP DURA CT BL AL AL X 1 |