

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține netupitant 300 mg și clorhidrat de palonosetron, echivalent cu palonosetron 0,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține sorbitol (E420) 7 mg și sucroză 20 mg.
Poate conține, de asemenea, o urmă de lecitină derivată din soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă gelatinoasă opacă, de dimensiunea „0” (lungime 21,7 mm), cu corp de culoare albă și cap de culoare brun-roșcată, cu inscripția „HE1” pe corp. Capsula conține trei comprimate și o capsulă moale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Akynzeo este indicat la adulți pentru:

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină
- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg / 0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron (vezi pct. 4.5 și programul de administrare în cadrul studiilor clinice de la pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când acest medicament se utilizează la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al substanțelor active și a experienței limitate la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Excreția renală a netupitantului este neglijabilă. Insuficiența renală ușoară până la moderată nu

modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetron administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica palonosetronului sau netupitantului nu a fost studiată la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă și nu sunt disponibile date cu privire la eficacitatea sau siguranța capsulelor de netupitant/palonosetron la acești pacienți. Prin urmare, trebuie să se evite utilizarea la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh 5-8). Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 9). Întrucât utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă a fost asociată cu creșterea expunerii la netupitant, acest medicament trebuie să se utilizeze cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Akynzeo capsule la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Capsula trebuie înghițită întreagă și nu trebuie deschisă, deoarece conține 4 componente farmaceutice individuale, care trebuie administrate simultan.

Aceasta poate fi administrată cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Constipație

Întrucât palonosetronul poate prelungi durata tranzitului prin intestinul gros, pacienții cu antecedente de constipație sau semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare (vezi pct. 4.8).

Sindrom serotoninergic

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic în asociere cu utilizarea antagoniștilor 5-HT₃, administrați fie ca monoterapie, fie concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă supravegherea corespunzătoare în vederea depistării eventualelor simptome similare sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Prelungire a intervalului QT

A fost efectuat un studiu ECG la voluntari adulți sănătoși, bărbați și femei, în cadrul căruia s-a administrat oral netupitant în doză de 200 mg sau 600 mg concomitent utilizarea orală de palonosetron în doză de 0,5 mg sau, respectiv, 1,5 mg. Studiul nu a demonstrat efecte importante din punct de vedere clinic asupra parametrilor ECG: cea mai mare estimare punctuală a intervalului QTc corectat în funcție de placebo și valoarea inițială a fost de 7,0 ms (limita superioară unilaterală a intervalului de încredere 95% de 8,8 ms), observată la 16 ore după administrarea de doze mai mari decât cele

terapeutice (600 mg netupitant și 1,5 mg palonosetron). Limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimările punctuale ale QTcI corectat în funcție de placebo și valoarea inițială s-a încadrat constant în 10 ms la toate momentele de timp de pe parcursul celor 2 zile de după administrarea substanței de studiu.

Cu toate acestea, întrucât capsulele de netupitant/palonosetron conțin un antagonist al receptorului 5-HT₃, trebuie să se acționeze cu prudență în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții care prezintă sau este probabil să prezinte o prelungire a intervalului QT. Aceste condiții includ pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmie, tulburări de conducere și pacienții care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau dezechilibre electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrare.

Trebuie să se acționeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, întrucât sunt disponibile date limitate cu privire la acești pacienți.

Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4 și care au un interval terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4

Netupitant este un inhibitor moderat al CYP3A4 și poate crește expunerea la medicamentele chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, de exemplu docetaxel (vezi pct. 4.5). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea eventualei creșteri a toxicității asociate cu administrarea de medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, inclusiv irinotecan. În plus, netupitantul poate influența și eficacitatea medicamentelor chimioterapice care necesită activare prin metabolizarea prin intermediul CYP3A4.

Excipienți

Acest medicament conține 7 mg sorbitol (E420) per fiecare capsulă. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (E420) (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (E420) (sau fructoză) trebuie luate în considerare. Conținutul de sorbitol (E420) din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Acest medicament conține de asemenea 20 mg sucroză per fiecare capsulă. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

De asemenea, poate conține urme de lecitină derivată din soia. Prin urmare, pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la arahide sau soia trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea eventualelor semne ale unei reacții alergice (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când capsulele de netupitant/palonosetron sunt utilizate concomitent cu un alt inhibitor CYP3A4, este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale netupitantului. Atunci când acest medicament este utilizat concomitent cu medicamente care induc activitatea CYP3A4, este posibilă reducerea concentrațiilor plasmatice ale netupitantului, iar acest lucru poate duce la scăderea eficacității. Acest medicament poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4.

La oameni, netupitantul este eliminat în principal prin metabolizarea hepatică mediată de CYP3A4, cu o excreție renală limitată. La om, în cazul utilizării unei doze de 300 mg, netupitantul este un substrat și un inhibitor moderat al CYP3A4. Palonosetronul este eliminat din organism atât prin excreție renală, cât și pe căi metabolice, acestea din urmă fiind mediate de mai multe enzime CYP. Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6, cu contribuții minore din partea izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450 la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Interacțiunea dintre netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral:

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral.

Interacțiunea cu substraturile CYP3A4:

Dexametazonă

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 300 mg netupitant și a unei scheme terapeutice care conține dexametazonă (20 mg în Ziua 1, urmată de 8 mg de două ori pe zi din Ziua 2 până în Ziua 4) a crescut semnificativ expunerea la dexametazonă, într-o manieră dependentă de timp și doză. Valorile ASC_{0-24} (Ziua 1), ASC_{24-36} (Ziua 2) și ASC_{84-108} și $ASC_{84-\infty}$ (Ziua 4) pentru dexametazonă au crescut de 2,4 ori atunci când netupitantul a fost administrat concomitent într-o doză de 300 mg. Profilul farmacocinetic al netupitantului a rămas neschimbat atunci când acesta a fost administrat concomitent cu dexametazona.

Prin urmare, doza de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se administrează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron (vezi pct. 4.2).

Medicamente chimioterapice (docetaxel, etoposidă, ciclofosfamidă)

Expunerea la docetaxel și etoposidă a crescut cu 37% și, respectiv, 21% atunci când au fost administrate concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron. Nu s-a observat un efect consecvent în ceea ce privește ciclofosfamida după administrarea concomitentă cu netupitant.

Contraceptive orale

Capsulele de netupitant/palonosetron, atunci când au fost administrate concomitent cu o doză unică de 60 μg etinilestradiol și 300 μg levonorgestrel utilizată oral, nu a avut niciun efect semnificativ asupra valorii ASC a etinilestradiolului și a crescut valoarea ASC a levonorgestrelului de 1,4 ori; efectele clinice asupra eficacității contracepției hormonale sunt improbabile. Nu s-au observat modificări relevante ale farmacocineticii netupitantului și palonosetronului.

Eritromicină și midazolam

Expunerea la eritromicină și midazolam a crescut de 1,3 și, respectiv, de 2,4 ori atunci când fiecare dintre acestea au fost administrate concomitent cu netupitant. Aceste efecte nu sunt considerate importante din punct de vedere clinic. Profilul farmacocinetic al netupitantului nu a fost modificat de administrarea concomitentă cu midazolam sau eritromicină. Potențialele efecte de creștere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului sau ale altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul CYP3A4 (alprazolam, triazolam) trebuie luate în considerare atunci când aceste substanțe active se administrează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron.

Medicamente serotoninergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic după utilizarea concomitentă a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul sau escitalopramul și IRSN cum sunt venlafaxina sau duloxetina) (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii Akynzeo

Netupitantul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4; prin urmare, administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă sau induc activitatea CYP3A4 poate influența concentrațiile plasmatiche ale netupitantului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată. Mai mult, acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină.

Efectul ketoconazolului și rifampicinei

Administrarea de ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, împreună cu capsulele de netupitant/palonosetron a crescut valoarea ASC a netupitantului de 1,8 ori și valoarea C_{max} de 1,3 ori, comparativ cu administrarea capsulelor de netupitant/palonosetron ca monoterapie. Administrarea concomitentă cu ketoconazol nu a modificat farmacocinetica palonosetronului.

Administrarea de rifampicină, un inductor al CYP3A4, concomitent cu Akynzeo a scăzut valoarea ASC a netupitantului de 5,2 ori și valoarea C_{max} de 2,6 ori. Administrarea concomitentă cu rifampicină nu a modificat farmacocinetica palonosetronului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată.

Interacțiuni suplimentare

Interacțiunea între capsulele de netupitant/palonosetron și medicamentele care sunt substraturi pentru glicoproteina P (gp P) este improbabilă. Netupitantul nu este un substrat pentru gp P. Atunci când netupitantul a fost administrat în Ziua 8 a unei scheme terapeutice cu digoxină, cu durata de 12 zile, nu s-au observat modificări ale farmacocineticii digoxinei.

Inhibarea transportorului de eflux BCRP și a izoenzimei de glucuronoconjugare UGT2B7 de către netupitant și metaboliții săi este improbabilă și, dacă ar apărea, ar avea o relevanță clinică limitată. Datele *in vitro* arată că netupitantul inhibă UGT2B7; magnitudinea acestui efect în condiții clinice nu este stabilită. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de netupitant cu un substrat al acestei enzime (de exemplu, zidovudină, acid valproic, morfină) utilizat oral.

Datele *in vitro* sugerează că netupitantul inhibă efluxul transportorului BCRP. Relevanța clinică a acestui efect nu este stabilită.

Datele *in vitro* arată că netupitantul este un inhibitor al gp P. În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, netupitantul nu a modificat expunerea la digoxină, un substrat al gp P, crescând C_{max} a acesteia de 1,09 ori [Î 90%, 0,9-1,31]. Nu este exclus ca acest efect să fie mai pronunțat și, prin urmare, clinic relevant, la pacienții cu neoplasm, în special la cei cu disfuncție renală. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de netupitant cu digoxină sau cu alte substraturi ale gp P, cum sunt dabigatran sau colchicină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepție la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului cu capsulele de netupitant/palonosetron. Trebuie să se efectueze un test de sarcină la toate femeile aflate în premenopauză, înainte de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la o lună după tratamentul cu acest medicament.

Sarcina

Netupitant

Nu există date cu privire la utilizarea netupitantului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv efecte teratogene, fără marjă de siguranță, la iepure (vezi pct. 5.3).

Palonosetron

Nu există date cu privire la utilizarea palonosetronului la femeile gravide. Datele provenite de la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte ale palonosetronului asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Capsulele de netupitant/palonosetron sunt contraindicate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă palonosetronul sau netupitantul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Capsulele de netupitant/palonosetron nu trebuie utilizate în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu acest medicament și timp de 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Netupitant

Nu s-au observat efecte asupra fertilității în cadrul studiilor la animale.

Palonosetron

Degenerarea epiteliului seminifer a fost observată în cadrul unui studiu efectuat la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capsulele de netupitant/palonosetron au influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Întrucât pot induce amețeală, somnolență sau oboseală, pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în cazul apariției acestor simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse frecvente raportate după administrarea capsulelor de netupitant/palonosetron au fost cefaleea (3,6%), constipația (3,0%) și oboseala (1,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Pentru clasificarea frecvenței, s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<i>Infecții și infestări</i>			Cistită
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Neutropenie	Leucopenie
		Leucocitoză	Limfocitoză
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Scădere a apetitului alimentar	Hipokaliemie
<i>Tulburări psihice</i>		Insomnie	Psihoză acută
			Modificări ale dispoziției
			Tulburări de somn
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Amețeală	Hipoestezie
			Somnolență
<i>Tulburări oculare</i>			Conjunctivită
			Vedere încețoșată
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Vertij	Tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>		Bloc atrioventricular de gradul I	Aritmie
		Cardiomiopatie	Bloc atrioventricular de gradul II
		Tulburare de conducere	Bloc de ramură stânga
		Tahicardie	Bloc de ramură dreapta
			Insuficiență a valvei mitrale
			Ischemie miocardică
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipertensiune arterială	Eritem facial tranzitoriu
			Hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Sughit	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Constipație	Distensie abdominală	Xerostomie
		Durere abdominală	Disfagie
		Diaree	Eructație
		Dispepsie	Hemoroizi
		Flatulență	Prezența de depozite la nivelul limbii
	Greață	Vărsături	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Alopecie	Eritem
		Urticarie	Prurit
			Erupție cutanată tranzitorie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Durere de spate
			Durere la nivelul extremităților

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Oboseală	Astenie	Senzație de căldură
			Durere toracică non-cardiacă
			Perceperea unui gust anormal al medicamentului
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a valorilor transaminazelor hepatice	Creștere a bilirubinemiei
		Creștere a concentrației fosfatazei alcaline în sânge	Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei
		Creștere a creatininemiei	Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei MB
		Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	Creștere a uremiei
			Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă
			Anomalii ale segmentului ST-T pe electrocardiogramă
			Creștere a mioglobinemiei
			Creștere a numărului de neutrofile
			Creștere a concentrației troponinei

Datele de după punerea pe piață indică faptul că profilul reacțiilor adverse este în general similar cu cel observat în cadrul studiilor clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Netupitant:

Niciuna dintre reacțiile adverse frecvente nu poate fi atribuită netupitantului, noua componentă a combinației fixe.

Palonosetron:

Au fost raportate cazuri de constipație cu impactare fecală, care au necesitat spitalizare, în asociere cu administrarea de palonosetron 0,75 mg.

În plus, edemul periorbital, dispneea și mialgia au fost raportate ca reacții adverse în asociere cu administrarea orală de palonosetron, dar nu au fost observate în cadrul etapei de dezvoltare a acestui medicament. Toate aceste reacții adverse au fost mai puțin frecvente.

Ca urmare a experienței de după punerea pe piață a palonosetronului cu administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri foarte rare de anafilaxie, reacții anafilactice/anafilactoide și șoc. Semnele pot include urticarie, prurit, angioedem, tensiune arterială mică, constricție faringiană, constricție toracică, dispnee, pierderea cunoștinței.

Au existat, de asemenea, raportări de sindrom serotoninergic. Semnele pot include tremor, agitație, transpirații, mișcări mioclonice, hipertonie și febră.

Capsula de netupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație:

Acest medicament poate conține urme de lecitină derivată din soia. Prin urmare, pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la arahide sau soia trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea

eventualelor semne ale unei reacții alergice. Semnele pot include urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, dificultăți de respirație sau deglutiție, tumefiere a gurii, feței, buzelor, limbii sau gâtului și, uneori, o scădere a tensiunii arteriale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Pe baza experienței la subiecții sănătoși expuși la netupitant 600 mg în combinație cu palonosetron 1,50 mg cu administrare orală, posibilele simptome acute ale supradozajului sunt cefalee, amețeală, constipație, anxietate, palpitații, dispoziție euforică și durere a membrelor inferioare. În caz de supradozaj, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și să se asigure tratament de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Dată fiind activitatea antiemetică a netupitantului și palonosetronului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficace. Nu au fost efectuate studii cu privire la utilitatea dializei. Cu toate acestea, din cauza volumului de distribuție mare al palonosetronului și netupitantului, este improbabil ca dializa să constituie un tratament eficace pentru supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃); codul ATC: A04AA55

Mecanism de acțiune

Netupitantul este un antagonist selectiv al receptorilor substanței P/neurokininei 1 umane (NK₁). Palonosetronul este un antagonist al receptorului 5-HT₃, cu o afinitate de legare puternică pentru acest receptor și o afinitate mică sau inexistentă pentru alți receptori. Substanțele chimioterapice produc greață și vărsături prin stimularea producerii de serotonină din celulele enterocromafine ale intestinului subțire. Serotonina activează apoi receptorii 5-HT₃ localizați pe căile aferente vagale pentru a iniția reflexul de vomă.

Emeza tardivă a fost asociată cu activarea receptorilor neurokininei 1 (NK₁) din familia tahikininelor (răspândite la scară largă în sistemul nervos central și periferic) de către substanța P. Așa cum arată studiile *in vitro* și *in vivo*, netupitantul inhibă răspunsurile mediate de substanța P.

S-a demonstrat că netupitantul trece bariera hematoencefalică, cu o fixare la nivelul receptorului NK₁ de 92,5%; 86,5%; 85,0%; 78,0% și 76,0% în corpul striat, la 6, 24, 48, 72 și, respectiv, 96 de ore după administrarea dozei de 300 mg netupitant.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul a două studii-pivot separate, s-a demonstrat că administrarea orală de Akynzeo concomitent cu dexametazona previne greața și vărsăturile acute și tardive asociate cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat și moderat.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen accentuat (HEC)

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat, care a inclus 694 de pacienți, eficacitatea și siguranța administrării orale de doze unice de netupitant în combinație cu palonosetron au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron la pacienții cu

neoplasm cărora li se administra o schemă chimioterapică ce includea cisplatină (doză mediană = 75 mg/m²). Eficacitatea Akynzeo a fost evaluată la 135 de pacienți cărora li se administrase oral o doză unică (netupitant 300 mg și palonosetron 0,5 mg) și la 136 de pacienți cărora li se administrase oral palonosetron 0,5 mg ca monoterapie.

Schemele de tratament pentru grupurile tratate cu Akynzeo și palonosetron 0,5 mg sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală — studiul HEC

Schema de tratament	Ziua 1	Zilele 2 până la 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg	Dexametazonă 8 mg o dată pe zi
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg	Dexametazonă 8 mg de două ori pe zi

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns complet (RC) (definit ca absența episoadelor emetice, absența utilizării medicației de salvare) în decurs de 120 de ore (faza globală) după începerea administrării chimioterapiei cu efect emetogen accentuat.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu cisplatină, în funcție de grupul de tratament și fază

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	Valoare p
Criteriu de evaluare principal			
Răspuns complet			
Faza globală [§]	89,6	76,5	0,004
Criteriile de evaluare secundare majore			
Răspuns complet			
Faza acută [‡] □	98,5	89,7	0,007
Faza tardivă [†] □	90,4	80,1	0,018
Absența emezei			
Faza acută	98,5	89,7	0,007
Faza tardivă	91,9	80,1	0,006
Faza globală	91,1	76,5	0,001
Absența senzației de greață semnificative			
Faza acută	98,5	93,4	0,050
Faza tardivă	90,4	80,9	0,004
Faza globală	89,6	79,4	0,021

[‡]Faza acută: 0 până la 24 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[†]Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[§]Globală: 0 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen moderat (MEC)

În cadrul unui studiu de superioritate, multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat activ, eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de Akynzeo au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron 0,5 mg la pacienții cu neoplasm programati să li se administreze primul ciclu dintr-o schemă terapeutică cu antraciclina și ciclofosfamidă pentru tratamentul unei tumori maligne solide. La momentul studiului, schemele chimioterapice conținând antraciclina-ciclofosfamidă erau considerate ca având un efect emetogen moderat. Ghidurile recente au actualizat statutul acestor scheme la „cu efect emetogen accentuat”.

Tuturor pacienților li s-a administrat oral o doză unică de dexametazonă.

Tabelul 4: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală – studiul MEC

Schema de tratament	Ziua 1	Zilele 2 până la 3
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg	Niciun tratament antiemetic
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg	Niciun tratament antiemetic

După finalizarea ciclului 1, pacienții au avut opțiunea de a participa la o extensie cu mai multe cicluri, administrându-li-se același tratament ca cel repartizat în ciclul 1. Nu a existat o limită prestabilită pentru numărul de cicluri consecutive repetate per pacient. În total, s-a administrat medicația de studiu unui număr de 1450 de pacienți (Akynzeo n=725; palonosetron n=725). Dintre aceștia, 1438 (98,8%) au finalizat ciclul 1 și 1286 de pacienți (88,4%) au continuat tratamentul în extensia cu mai multe cicluri. În total, 907 pacienți (62,3%) au finalizat extensia cu mai multe cicluri, cu până la maxim opt cicluri de tratament.

În total 724 de pacienți (99,9%) au fost tratați cu ciclofosfamidă. Toți pacienții au fost tratați suplimentar fie cu doxorubicină (68,0%), fie cu epirubicină (32,0%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata RC în faza tardivă, la 25-120 ore după începerea administrării chimioterapiei.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul de mai jos.

Tabelul 5: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu antraciclina și ciclofosfamidă, în funcție de grupul de tratament și fază – ciclul 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	Valoare p*
Criteriu de evaluare principal			
Răspuns complet			
Faza tardivă ^{†□}	76,9	69,5	0,001
Criteriile de evaluare secundare majore			
Răspuns complet			
Faza acută ^{‡□}	88,4	85,0	0,047
Faza globală [§]	74,3	66,6	0,001

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	Valoare p*
Absența emezei			
Faza acută	90,9	87,3	0,025
Faza tardivă	81,8	75,6	0,004
Faza globală	79,8	72,1	<0,001
Absența greții semnificative			
Faza acută	87,3	87,9	Nespecificată
Faza tardivă	76,9	71,3	0,014
Faza globală	74,6	69,1	0,020

* Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat după grupa de vârstă și regiune.

□‡Faza acută: 0 până la 24 de ore după schema cu antraciclină și ciclofosamidă

□†Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după schema cu antraciclină și ciclofosamidă

§Globală: 0 până la 120 de ore după schema cu antraciclină și ciclofosamidă

Pacienții au continuat participarea în extensia cu mai multe cicluri pentru până la 7 cicluri suplimentare de chimioterapie. Activitatea antiemetică a Akynzeo s-a menținut pe parcursul ciclurilor repetate pentru acei pacienți care au continuat participarea în fiecare dintre ciclurile multiple. Impactul senzației de greață și a vărsăturilor asupra vieții cotidiene a pacienților a fost evaluat utilizând Indexul de viață funcțională–Emeză (FLIE). Proporția de pacienți cu răspunsul „În ansamblu, niciun impact asupra vieții cotidiene” a fost cu 6,3% mai mare (valoare p = 0,005) în grupul de tratament cu Akynzeo (78,5%) comparativ cu grupul de tratament cu palonosetron (72,1%).

Studiul de siguranță cu mai multe cicluri la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie cu efect emetogen accentuat sau chimioterapie cu efect emetogen moderat

În cadrul unui studiu separat, un număr total de 413 pacienți cărora li s-au administrat cicluri inițiale și repetate de chimioterapie (inclusiv scheme de tratament cu carboplatină, cisplatină, oxaplatină și doxorubicină) au fost randomizați pentru a li se administra fie Akynzeo (n=309), fie aprepitant și palonosetron (n=104). Siguranța și eficacitatea s-au menținut pe parcursul tuturor ciclurilor.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Akynzeo la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive, asociate cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină, și cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Netupitant

Nu sunt disponibile date cu privire la biodisponibilitatea absolută a netupitantului la om; pe baza datelor provenite din două studii efectuate cu netupitant administrat intravenos, se estimează că biodisponibilitatea la om este mai mare de 60%.

În cadrul studiilor cu doze unice administrate oral, concentrația de netupitant a fost măsurabilă în plasmă în interval de 15 minute până la 3 ore după administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice au urmat un proces de absorbție de ordin prim și au atins C_{max} în aproximativ 5 ore. S-a înregistrat o creștere supraproportională a parametrilor C_{max} și ASC pentru dozele variind între 10 mg și 300 mg.

La 82 de subiecți sănătoși cărora li s-a administrat oral o doză unică de netupitant 300 mg, concentrația plasmatică maximă a netupitantului (C_{max}) a fost de 486 ± 268 ng/ml (medie \pm DS) și timpul median până la obținerea concentrației maxime (T_{max}) a fost de 5,25 ore, în timp ce ASC a fost de 15032 ± 6858 oră.ng/ml. În cadrul unei analize grupate, femeile au înregistrat o expunere mai mare la netupitant comparativ cu bărbații; s-a observat o creștere de 1,31 ori a valorii C_{max} , o creștere de 1,02 ori a valorii ASC și o creștere de 1,36 ori a timpului de înjumătățire plasmatică. Valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale netupitantului au crescut de 1,1 ori și, respectiv, 1,2 ori după o masă cu conținut bogat de grăsimi.

Palonosetron

După administrarea orală, palonosetronul este bine absorbit, biodisponibilitatea absolută atingând 97%. După administrarea orală de doze unice, utilizând o soluție tampon, concentrațiile plasmatice maxime medii ale palonosetronului (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) au fost proporționale cu doza în cadrul unui interval de doze cuprins între 3,0 și 80 mcg/kg, la subiecții sănătoși.

La 36 de subiecți sănătoși, bărbați și femei, cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (medie \pm AS) și timpul până la obținerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost de $5,1 \pm 1,7$ ore. La subiecții de sex feminin ($n=18$), valoarea medie a ASC a fost cu 35% mai mare, iar valoarea medie a C_{max} a fost cu 26% mai mare, comparativ cu subiecții de sex masculin ($n=18$). La 12 pacienți cu neoplasm cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg cu o oră înainte de chimioterapie, C_{max} a fost de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml și T_{max} a fost de $5,1 \pm 5,9$ ore. Valoarea ASC a fost cu 30% mai mare la pacienții cu neoplasm comparativ cu subiecții sănătoși. Ingerarea unei mese cu conținut bogat de grăsimi nu a influențat valorile C_{max} și ASC ale palonosetronului administrat oral.

Distribuție

Netupitant

După administrarea unei doze unice de 300 mg la pacienții cu neoplasm, distribuția netupitantului a fost caracterizată printr-un model cu două compartimente, cu un clearance sistemic median estimat de 20,5 l/oră și un volum de distribuție mare în compartimentul central (486 l). Legarea de proteinele plasmatice umane a netupitantului și a celor doi metaboliți majori ai acestuia, M1 și M3, este $> 99\%$ la concentrații plasmatice variind între 10 și 1500 ng/ml. Cel de-al treilea metabolit major, M2, se leagă de proteinele plasmatice în proporție $> 97\%$.

Palonosetron

Palonosetronul are un volum de distribuție de aproximativ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximativ 62% din palonosetron se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Netupitant

În cazul administrării orale de doze de netupitant de 30 mg sau mai mari, în plasma umană au fost detectați trei metaboliți (derivatul di-metil, M1; derivatul N-oxid, M2; derivatul OH-metil, M3). Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP3A4 și, într-o mai mică măsură, CYP2D6 și CYP2C9 sunt implicate în metabolizarea netupitantului. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg netupitant, raporturile medii netupitant plasmatic/radioactivitate plasmatică au variat de la 0,13 la 0,49 pe parcursul unei perioade de 96 de ore după administrarea dozei. Raporturile au fost dependente de timp, valorile scăzând treptat după 24 de ore de la administrarea dozei, ceea ce indică faptul că netupitantul este metabolizat rapid. Valorile medii ale C_{max} pentru M1, M2 și, respectiv, M3 au fost de aproximativ 11%, 47% și 16% din cele ale substanței parentale; M2 a avut cea mai mică ASC în raport cu substanța parentală (14%), în timp ce valorile ASC pentru M1 și M3 au fost de aproximativ 29% și, respectiv, 33% din valoarea ASC a substanței parentale. În cadrul unui model farmacodinamic la animale, s-a demonstrat că toți metaboliții, M1, M2 și M3, sunt activi din punct de vedere farmacologic, M3 fiind cel mai potent, iar M2 fiind cel mai puțin activ.

Palonosetron

Palonosetronul este eliminat prin mai multe căi, aproximativ 50% fiind metabolizat pentru a forma doi metaboliți primari: N-oxid-palonosetron și 6-S-hidroxi-palonosetron. Fiecare dintre acești metaboliți are mai puțin de 1% din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorului 5-HT₃. Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP2D6 și, într-o mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici clinici nu diferă în mod semnificativ între metabolizatorii lenți și rapizi ai substraturilor CYP2D6.

Eliminare

Netupitant

După administrarea unei doze unice de Akynzeo, netupitantul este eliminat din organism într-o manieră multiexponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu aparent de 88 de ore la pacienții cu neoplasm.

Clearance-ul renal nu constituie o cale de eliminare semnificativă pentru entitățile legate de netupitant. În cazul administrării orale, procentul mediu din doza de netupitant excretat sub formă nemodificată în urină este mai mic de 1%; în total, 3,95% și 70,7% din doza marcată radioactiv s-a recuperat în urină și, respectiv, materiile fecale.

Aproximativ jumătate din doza administrată oral, marcată radioactiv sub formă de [¹⁴C]-netupitant a fost recuperată în urină și materiile fecale în decurs de 120 de ore de la administrarea dozei. S-a estimat că eliminarea pe ambele căi durează până în Ziua 29-30 după administrarea dozei.

Palonosetron

După administrarea orală a unei doze unice de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosetron la șase subiecți sănătoși, între 85% și 93% din doza totală marcată radioactiv s-a excretat în urină, iar între 5% și 8% s-a eliminat în materiile fecale. Cantitatea de palonosetron nemodificat excretat în urină a reprezentat aproximativ 40% din doza administrată. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat palonosetron 0,5 mg sub formă de capsule, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al palonosetronului a fost de 37 ± 12 ore (medie \pm AS), iar la pacienții cu neoplasm, $t_{1/2}$ a fost de 48 ± 19 ore. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de aproximativ 0,75 mg palonosetron, clearance-ul corporal total al palonosetronului la subiecții sănătoși a fost de 160 ± 35 ml/oră/kg (medie \pm AS), iar clearance-ul renal a fost de $66,5 \pm 18,2$ ml/oră/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Netupitant

Concentrațiile plasmatice maxime ale netupitantului și expunerea totală la netupitant au crescut la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n=8), moderată (n=8) și severă (n=2), comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători, deși s-a înregistrat o variabilitate individuală marcată atât la subiecții cu insuficiență hepatică, cât și la subiecții sănătoși. Expunerea la netupitant (C_{max} , ASC_{0-t} și $ASC_{0-\infty}$) comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători a fost cu 11%, 28% și 19% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, cu 70%, 88% și 143% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 9).

Palonosetron

Insuficiența hepatică nu modifică în mod semnificativ clearance-ul corporal total al palonosetronului, comparativ cu subiecții sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al palonosetronului și expunerea sistemică medie cresc la subiecții cu insuficiență hepatică severă, acest lucru nu justifică o reducere a dozei.

Insuficiență renală

Netupitant

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea netupitantului la pacienții cu insuficiență renală. În cadrul studiului ADME, mai puțin de 5% din tot materialul legat de netupitant s-a excretat în urină și mai puțin de 1% din doza de netupitant s-a eliminat nemodificată în urină; prin urmare, acumularea netupitantului sau a metaboliților după administrarea unei doze unice ar fi neglijabilă. În plus, studiul farmacocinetic populațional nu a demonstrat nicio corelație între parametrii farmacocinetici ai netupitantului și markerii disfuncției renale.

Palonosetron

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetronul administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. În cadrul unui studiu farmacocinetic populațional, pacienții cu un clearance al creatininei (Cl_{cr}) redus au manifestat și un clearance redus al palonosetronului, însă această reducere nu a rezultat într-o modificare semnificativă a expunerii la palonosetron.

Prin urmare, Akynzeo poate fi administrat fără ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nici netupitantul, nici palonosetronul nu a fost evaluat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Palonosetron

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatiche foarte mari, palonosetronul poate bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și poate prelungi durata potențialului de acțiune. Degenerarea epiteliului seminifer a fost asociată cu palonosetronul în urma unui studiu de toxicitate, cu doze repetate și durata de o lună, efectuat la șobolani. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale. În ceea ce privește traversarea placentei, sunt disponibile numai date limitate provenite din studiile la animale (vezi pct. 4.6). Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om), administrate zilnic timp de doi ani, au cauzat o creștere a incidenței de tumori hepatice, neoplasme endocrine (la nivelul glandei tiroidei, glandei pituitare, pancreasului, medulosuprarenalei) și tumori cutanate la șobolani, dar nu și la șoareci. Mecanismele subiacente nu sunt înțelese pe deplin, dar ca urmare a dozelor mari utilizate și întrucât medicamentul este destinat pentru administrare unică la om, aceste constatări nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

Netupitant și combinația cu palonosetron

În studiile non-clinice, bazate pe farmacologia siguranței și toxicitatea la doze unice și repetate, au fost observate efecte numai la expuneri considerate mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Fosfolipidoza (macrofage cu aspect spumos) a fost observată în asociere cu utilizarea de netupitant, după administrarea repetată la șobolani și câini. Efectele au fost reversibile sau parțial reversibile după perioada de recuperare. Nu se cunoaște semnificația acestor constatări la om.

Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatiche foarte mari, netupitantul și metaboliții săi precum și netupitant în combinație cu palonosetronul pot bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și pot prelungi durata potențialului de acțiune. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu netupitant la animale nu indică efecte nocive toxice directe sau indirecte asupra fertilității, parturii sau dezvoltării postnatale.

S-au observat o creștere a incidenței anomaliilor de poziționare a membrelor și labelor la feteși, contopirea segmentelor sternului și agenezia lobului pulmonar accesoriu după administrarea zilnică de netupitant la iepuri, în doze de 10 mg/kg și zi și mai mari, în timpul perioadei de organogeneză. În cadrul unui studiu pilot cu doze variabile, efectuat la iepuri, s-au observat cazuri de palatoschizis, microftalmie și afakie la patru feteși dintr-o fătare în cadrul grupului la care s-a administrat doza de 30 mg/kg și zi. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. În ceea ce privește traversarea placentei și lactația, nu sunt disponibile date din studiile la animale. Netupitantul nu este mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Comprimate de netupitant

Celuloză microcristalină (E460)
Esteri ai sucrozei cu acid lauric
Povidonă K-30
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearil fumarat de sodiu
Stearat de magneziu

Capsule moi de palonosetron

Conținutul capsulei moi

Glicerol monocaprilocaproat (tipul I)
Glicerol
Oleat de poligliceril
Apă purificată
Butilhidroxianisol (E320)

Învelișul capsulei moi

Gelatină
Glicerol
Sorbitol (E420)
Sorbitan 1,4
Dioxid de titan (E171)

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac (parțial esterificat)
Oxid negru de fer (E172)
Propilen glicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/Al.

Mărime de ambalaj cu o capsulă sau 4 x 1 capsule în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.