

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel inneholder 300 mg netupitant og palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,5 mg palonosetron.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

1 kapsel inneholder 7 mg sorbitol og 20 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Opak gelatinkapsel størrelse "0" (lengde 21,7 mm) med hvit kapselbunn og karamellfarget kapseltopp påtrykt "HE1" på kapselbunnen. Den harde kapselen er fylt med tre tablett og en myk kapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akynzeo er indisert til voksne til:

- Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen cisplatinbasert kjemoterapi mot kreft.
- Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Én 300 mg / 0,5 mg kapsel skal gis ca. én time før oppstart av hver kjemoterapisyklus.

Den anbefalte orale deksametasondosen bør reduseres ca. 50 % ved samtidig bruk av Akynzeo (se pkt. 4.5 og administrasjonsplan for kliniske studier i pkt. 5.1).

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av dette legemidlet hos pasienter over 75 år, på grunn av virkestoffenes lange halveringstid og begrenset erfaring i denne populasjonen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Akynzeo i den pediatrike populasjonen har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett til sterkt nedsatt nyrefunksjon. Nyreutskillelse av netupitant er ubetydelig. Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron økte med ca. 28 % ved sterkt nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til palonosetron og netupitant har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom som krever hemodialyse, og det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende effekt eller sikkerhet av Akynzeo hos disse pasientene. Bruk hos disse pasientene bør derfor unngås.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5-8). Det foreligger begrensede data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår ≥ 9). Da bruk hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon kan være forbundet med økt netupitantesponering, bør Akynzeo brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Den harde kapselen skal svelges hel.

Den kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstoppelse

Da palonosetron kan øke tykktarmens passasjetid, bør pasienter med anamnese med forstoppelse eller tegn på subakutt intestinal obstruksjon overvåkes etter administrering. Tilfeller av forstoppelse med fekal impaksjon som krever sykehusinnleggelse, er rapportert i forbindelse med palonosetron 0,75 mg.

Serotonergt syndrom

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-antagonister alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) og serotoninnoradrenalinreopptakshemmere (SNRIs)). Egnet observasjon av pasienter for serotonergt syndromliknende symptomer anbefales.

QT-forlengelse

En EKG-studie ble gjennomført med voksne, mannlige og kvinnelige, friske forsøkspersoner hvor oral netupitant 200 eller 600 mg ble gitt i kombinasjon med oral palonosetron, henholdsvis 0,5 eller 1,5 mg. Studien viste ingen klinisk relevant påvirkning av EKG-parametere: høyeste punkttestimat for placebo og baseline korrigert QTc-tid var 7,0 msek (ensidig øvre 95 % konfidensgrense 8,8 msek), observert 16 timer etter administrering av supratherapeutiske doser (600 mg netupitant og 1,5 mg palonosetron). Øvre 95 % konfidensgrense for punkttestimat for placebo og baseline korrigert QTc-tid var konstant innenfor 10 msek ved alle tidspunkter inntil 2 dager etter administrering av studielegemiddel.

Siden Akynzeo inneholder en 5-HT₃-reseptorantagonist, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig bruk med legemidler som øker QT-tiden og hos pasienter som har eller har risiko for å

utvikle forlengelse av QT-tiden. Dette omfatter pasienter med personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser, stuvningssvikt, bradyarytmi eller ledningsforstyrrelser og pasienter som bruker antiarytmika eller andre legemidler som medfører QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før behandling.

Dette legemidlet bør ikke brukes til å forebygge kvalme og oppkast i dagene etter kjemoterapi dersom det ikke er forbundet med en ny administrering av kjemoterapi.

Det skal ikke brukes til å behandle kvalme og oppkast etter kjemoterapi.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon da det foreligger begrensede data for disse pasientene.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får oralt administrerte virkestoffer som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og med et smalt terapeutisk område, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.5).

Kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4

Netupitant er en moderat CYP3A4-hemmer og kan øke eksponeringen for kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4, f.eks. docetaxel (se pkt. 4.5). Pasienter bør derfor overvåkes for økt toksisitet av kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4, inkludert irinotekan. Videre kan netupitant også påvirke effekten av kjemoterapeutika som trenger aktivering ved CYP3A4-metabolisme.

Hjelpestoffer

Akynzeo inneholder sorbitol og sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Det kan også inneholde spor av lecitin som kommer fra soya. Pasienter med kjent overfølsomhet overfor peanøtter eller soya bør derfor overvåkes nøye for tegn på en allergisk reaksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når Akynzeo brukes samtidig med en annen CYP3A4-hemmer, kan netupitants plasmakonsentrasjon øke. Når Akynzeo brukes samtidig med legemidler som inducerer CYP3A4-aktivitet, kan netupitants plasmakonsentrasjon reduseres, og dette kan medføre redusert effekt. Dette legemidlet kan øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP3A4. Hos mennesker elimineres netupitant hovedsakelig ved levermetabolisme mediert av CYP3A4, med marginal nyreutskillelse. Ved en dose på 300 mg hos mennesker, er netupitant et substrat og en moderat hemmer av CYP3A4. Palonosetron elimineres fra kroppen ved både nyreutskillelse og metabolismeveier mediert av flere CYP-enzymmer. Palonosetron metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6, med mindre bidrag fra CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymmer. Basert på *in vitro*-studier verken hemmer eller inducerer palonosetron cytokrom P450-isoenzymmer ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Interaksjon mellom oral netupitant og oral palonosetron:

Det er ikke observert klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom oral netupitant og oral palonosetron.

Interaksjon med CYP3A4-substrater:

Deksametason

Samtidig administrering av en enkeltdose på 300 mg netupitant og et deksametasonregime (20 mg på dag 1, etterfulgt av 8 mg to ganger daglig fra dag 2 til dag 4) økte eksponeringen for deksametason signifikant på en tids- og doseavhengig måte. AUC_{0-24} (dag 1), AUC_{24-36} (dag 2) og AUC_{84-108} og $AUC_{84-\infty}$ (dag 4) for deksametason økte 2,4 ganger ved samtidig bruk av 300 mg netupitant. Den farmakokinetiske profilen til netupitant var uendret ved administrering i kombinasjon med deksametason.

Oral deksametasondose bør derfor reduseres ca. 50 % ved samtidig bruk av Akynzeo (se pkt. 4.2).

Kjemoterapeutika (docetaxsel, etoposid, cyklofosamid)

Eksponering for docetaxsel og etoposid økte henholdsvis 37 % og 21 % ved samtidig bruk av Akynzeo. Det ble ikke sett noen entydig effekt med cyklofosamid ved samtidig bruk av netupitant.

Orale antikonseptiva

Akynzeo, gitt sammen med en oral enkeltdose på 60 µg etinyløstradiol og 300 µg levonorgestrel, hadde ingen signifikant effekt på AUC for etinyløstradiol og økte AUC for levonorgestrel 1,4 ganger. Klinisk påvirkning av effekten av hormonelle antikonseptiva er lite sannsynlig. Det ble ikke observert relevante endringer av farmakokinetikken til netupitant og palonosetron.

Erytromycin og midazolam

Eksponering for erytromycin og midazolam økte henholdsvis ca. 1,3 og 2,4 ganger, når hver av dem ble gitt sammen med netupitant. Disse effektene ble ikke ansett som klinisk relevante. Den farmakokinetiske profilen til netupitant var uendret ved samtidig bruk av midazolam eller erytromycin. Mulige effekter av økt plasmakonsentrasjon av midazolam eller andre benzodiazepiner som metaboliseres av CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør vurderes ved samtidig bruk av disse virkestoffene og Akynzeo.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIs og SNRIs)

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom etter samtidig bruk av 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRIs og SNRIs) (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til Akynzeo

Netupitant metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, og samtidig bruk av legemidler som hemmer eller inducerer CYP3A4-aktivitet kan derfor påvirke plasmakonsentrasjonen av netupitant. Følgelig bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) foretas med forsiktighet og samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) unngås.

Effekt av ketokonazol og rifampicin

Bruk av CYP3A4-hemmeren ketokonazol sammen med Akynzeo økte AUC for netupitant 1,8 ganger og C_{max} 1,3 ganger sammenlignet med bruk av kun Akynzeo. Samtidig bruk av ketokonazol påvirket ikke farmakokinetikken til palonosetron.

Bruk av CYP3A4-induktoren rifampicin sammen med Akynzeo reduserte AUC for netupitant 5,2 ganger og C_{max} 2,6 ganger. Samtidig bruk av rifampicin påvirket ikke farmakokinetikken til palonosetron. Følgelig bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) foretas med forsiktighet og samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) unngås.

Andre interaksjoner

Det er lite sannsynlig at Akynzeo vil interagere med legemidler som er P-gp-substrater. Netupitant er ikke et substrat for P-gp. Da netupitant ble gitt på dag 8 av et 12-dagersregime med digoksin, ble det ikke observert endringer i digoksins farmakokinetikk.

Hemming av efflukstransportør BCRP og glukuronideringsisozym UGT2B7 forårsaket av netupitant og dets metabolitter er lite sannsynlig og, dersom det oppstår, av liten klinisk relevans.

In vitro-data viser at netupitant hemmer UGT2B7, omfanget av en slik effekt ved klinisk bruk har ikke blitt fastslått. Forsiktighet anbefales når netupitant kombineres med et oralt substrat for dette enzymet (f.eks. zidovudin, valproinsyre, morfin).

In vitro-data indikerer at netupitant hemmer efflukstransportør BCRP. Klinisk relevans av denne effekten har ikke blitt fastslått.

In vitro-data viser at netupitant er en P-gp-hemmer. I en studie gjennomført med friske forsøkspersoner påvirket ikke netupitant eksponeringen for digoksin, et P-gp-substrat, men det økte dets C_{\max} 1,09 ganger [90 % KI 0,9-1,31]. Det utelukkes ikke at denne effekten kan være mer uttalt, og dermed klinisk relevant, hos kreftpasienter, særlig de med unormal nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales derfor når netupitant kombineres med digoksin eller med andre P-gp-substrater, som dabigatran og kolkisin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner skal ikke være gravide eller bli gravide mens de behandles med Akynzeo. Det bør tas en graviditetstest hos alle premenopausale kvinner før behandling. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og opptil én måned etter behandling med dette legemidlet.

Graviditet

Netupitant

Det er ingen data på bruk av netupitant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert teratogen effekt hos kanin, uten sikkerhetsmargin (se pkt. 5.3).

Palonosetron

Det er ingen data på bruk av palonosetron hos gravide kvinner. Dyredata indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av palonosetron med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Akynzeo er kontraindisert under graviditet.

Amming

Det er ukjent om palonosetron eller netupitant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Akynzeo bør ikke brukes ved amming. Amming bør opphøre under behandling med Akynzeo og i 1 måned etter siste dose.

Fertilitet

Netupitant

Ingen effekt på fertilitet er observert i dyrestudier.

Palonosetron

Nedbrytning av seminiferøst epitel er observert i en rottestudie (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Akynzeo har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden det kan utløse svimmelhet, søvnlighet eller fatigue, bør pasienter gis råd om ikke å kjøre eller bruke maskiner dersom slike symptomer oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vanlige bivirkninger rapportert med Akynzeo var hodepine (3,6 %), forstoppelse (3,0 %) og fatigue (1,2 %). Ingen av disse hendelsene var alvorlige.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til Akynzeo ble evaluert hos 1169 kreftpasienter som fikk minst én syklus med høyemetogen eller moderat emetogen kjemoterapi mot kreft i tre dobbeltblindede studier med aktiv kontroll. Bivirkninger rapportert med høyere insidens med Akynzeo enn med kun oral palonosetron 0,5 mg er listet opp nedenfor etter MedDRA organklasser og frekvens.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkninger etter organklassesystem

Organklassesystem	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger	Sjeldne bivirkninger
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>			Cystitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Nøytropeni	Leukopeni
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Redusert appetitt	Hypokalemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Søvnløshet	Akutt psykose
			Endret humør
			Søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet	Hypestesi
<i>Øyesykdommer</i>			Konjunktivitt
			Tåkesyn
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	
<i>Hjertesykdommer</i>		Atrioventrikulær-blokk av første grad	Arytmi
		Kardiomyopati	Atrioventrikulærblokk av andre grad
		Ledningsforstyrrelser	Grenblokk
			Mitralinsuffisiens
			Myokardiskemi
			Ventrikulære ekstrasystoler
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon	Hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hikke	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse	Abdominal-smerter	Dysfagi
		Diaré	Belegg på tungen
		Dyspepsi	
		Flatulens	
		Kvalme	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Alopeci	
		Urtikaria	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Ryggsmerter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue	Asteni	Varmefølelse
			Ikke-kardiale brystmerter
			Smaksforstyrrelser
<i>Undersøkelser</i>		Økte lever-transaminaser	Økt bilirubin i blod

Organklassesystem	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger	Sjeldne bivirkninger
		Økt alkalisk fosfatase i blod	Økt kreatinkinase MB i blod
		Økt kreatinin i blod	ST-segmentreduksjon i elektrokardiogram
		QT-forlengelse i elektrokardiogram	Unormalt ST-T-segment i elektrokardiogram
			Økt troponin

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ingen vanlige bivirkninger kan tilskrives netupitant, den nye komponenten i den faste kombinasjonen, da frekvensen var den samme som med kun oral palonosetron. I tillegg er hovne øyne, dyspné og myalgi som bivirkninger rapportert med oral palonosetron, men ikke observert under utviklingen av Akynzeo. Alle disse reaksjonene var mindre vanlige.

Svært sjeldne tilfeller av anafylaksi, anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner og sjokk er rapportert ved bruk av intravenøs palonosetron etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med Akynzeo. Netupitantdoser opp til 600 mg og palonosetrondoser opp til 6 mg har blitt brukt i kliniske studier uten sikkerhetsproblemer. Ved en overdosering skal legemidlet seponeres og generell symptomatisk behandling og overvåking iverksettes. På grunn av den antiemetiske effekten til netupitant og palonosetron, vil legemiddelindusert emese ikke være effektivt. Dialysestudier har ikke blitt utført. På grunn av det store distribusjonsvolumet til palonosetron og netupitant, er det imidlertid lite sannsynlig at dialyse vil være en effektiv behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5-HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA55

Virkningsmekanisme

Netupitant er en selektiv human substans P/nevrokinin 1 (NK₁)-reseptorantagonist. Palonosetron er en 5-HT₃-reseptorantagonist med sterk bindingsaffinitet til denne reseptoren og liten eller ingen affinitet til andre reseptorer. Kjemoterapeutika medfører kvalme og oppkast ved å stimulere frisetting av serotonin fra enterokromaffine celler i tynntarmen. Serotonin aktiverer deretter 5-HT₃-reseptorer på vagale afferenter som aktiverer oppkastrefleksen. Forsinket emese har blitt forbundet med aktivering av takykiningruppens nevrokinin 1 (NK₁)-reseptorer (svært utbredt i sentral- og perifernervesystemet) forårsaket av substans P. Det er vist i *in vitro*- og *in vivo*-studier at netupitant hemmer substans P-medierte responser.

Det ble vist at netupitant passerer blod-hjernebarrieren med en NK₁-reseptorbindingsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % og 76,0 % i striatum henholdsvis 6, 24, 48, 72 og 96 timer etter administrering av 300 mg netupitant.

Klinisk effekt og sikkerhet

Oral administrering av Akynzeo i kombinasjon med deksametason er vist å forebygge akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi mot kreft i to separate avgjørende studier.

Høyemetogen kjemoterapi (HEC)-studie

I en multisentert, randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, kontrollert klinisk studie med 694 pasienter, ble effekt og sikkerhet av enkeltdoser av oral netupitant i kombinasjon med oral palonosetron sammenlignet med en oral enkeltdose av palonosetron hos kreftpasienter som fikk et kjemoterapiregime som inneholdt cisplatin (mediandose = 75 mg/m²). Effekten av Akynzeo ble vurdert hos 135 pasienter som fikk en oral enkeltdose (netupitant 300 mg og palonosetron 0,5 mg) og 136 pasienter som kun fikk oral palonosetron 0,5 mg.

Behandlingsregimer for gruppene med Akynzeo og palonosetron 0,5 mg er vist i tabellen nedenfor.

Oralt antiemetikabehandlingsregime — HEC-studie

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Deksametason 12 mg	Deksametason 8 mg én gang daglig
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametason 20 mg	Deksametason 8 mg to ganger daglig

Det primære effektendepunktet var komplett respons (CR)-andel (definert som ingen emeseepisoder, ingen nødmedisin) innen 120 timer (samlet fase) etter oppstart av høyemetogen kjemoterapibehandling.

Et sammendrag av de viktigste resultatene fra denne studien er vist i tabellen nedenfor.

Andel av pasienter som fikk cisplatin kjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	p-verdi
Primært endepunkt			
Komplett respons Samlet fase [§]	89,6	76,5	0,004
Viktige sekundære endepunkter			
Komplett respons Akutt fase [†]	98,5	89,7	0,007
Forsinket fase [†]	90,4	80,1	0,018

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	p-verdi
Ingen emese			
Akutt fase	98,5	89,7	0,007
Forsinket fase	91,9	80,1	0,006
Samlet fase	91,1	76,5	0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akutt fase	98,5	93,4	0,050
Forsinket fase	90,4	80,9	0,004
Samlet fase	89,6	79,4	0,021

‡Akutt fase: 0 til 24 timer etter cisplatinbehandling.

†Forsinket fase: 25 til 120 timer etter cisplatinbehandling.

§Samlet: 0 til 120 timer etter cisplatinbehandling.

Moderat emetogen kjemoterapi (MEC)-studie

I en multisenter, randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, overlegenhetsstudie med aktiv kontroll ble effekt og sikkerhet av en oral enkeltdose av Akynzeo sammenlignet med en oral enkeltdose av palonosetron 0,5 mg hos kreftpasienter satt opp til første syklus med et antracyklin- og cyklofosfamidregime for behandling av en solid, malign svulst. Ved tidspunktet for studien ble antracyklin-cyklofosfamidholdige kjemoterapiregimer ansett som moderat emetogene. Nylige retningslinjer har oppdatert slike regimer til høyemetogene. Alle pasienter fikk en oral enkeltdose av deksametason.

Oralt antiemetikabehandlingsregime – MEC-studie

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo, netupitant 300 mg palonosetron 0,5 mg Deksametason 12 mg	Ingen antiemetikabehandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametason 20 mg	Ingen antiemetikabehandling

Etter å ha fullført syklus 1, kunne pasientene velge å delta i en forlengelse med flere sykluser, hvor de fikk samme behandling som tildelt i syklus 1. Det var ingen forhåndsdefinert grense for antall gjentatte påfølgende sykluser for den enkelte pasient. Totalt 1450 pasienter (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) fikk studiemedisin. Av disse fullførte 1438 pasienter (98,8 %) syklus 1 og 1286 pasienter (88,4 %) fortsatte behandlingen i forlengelsen med flere sykluser. Totalt 907 pasienter (62,3 %) fullførte forlengelsen med flere sykluser opp til maksimalt åtte behandlingssykluser. Totalt 724 pasienter (99,9 %) ble behandlet med cyklofosamid. Alle pasienter ble i tillegg behandlet med enten doksorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primære effektendepunktet var CR-andel i forsinket fase, 25-120 timer etter oppstart av kjemoterapibehandling.

Et sammendrag av de viktigste resultatene fra denne studien er vist i tabellen nedenfor.

Andel av pasienter som fikk antracyklin- og cyklofosfamidkjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase – syklus 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	p-verdi*
Primært endepunkt			
Komplett respons Forsinket fase [†]	76,9	69,5	0,001
Viktige sekundære endepunkter			
Komplett respons Akutt fase [‡] Samlet fase [§]	88,4 74,3	85,0 66,6	0,047 0,001
Ingen emese Akutt fase Forsinket fase Samlet fase	90,9 81,8 79,8	87,3 75,6 72,1	0,025 0,004 <0,001
Ingen signifikant kvalme Akutt fase Forsinket fase Samlet fase	87,3 76,9 74,6	87,9 71,3 69,1	N.S. 0,014 0,020

* p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifisert etter aldersgruppe og region.

[‡]Akutt fase: 0 til 24 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

[§]Samlet: 0 til 120 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

Pasienter fortsatte i forlengelsen med flere sykluser med opp til 7 ekstra sykluser med kjemoterapi. Antiemetisk effekt av Akynzeo vedvarte gjennom gjentatte sykluser hos pasientene som fortsatte i hver av de påfølgende syklusene.

Betydningen av kvalme og oppkast for pasienters dagligliv ble vurdert ved hjelp av "Functional Living Index-Emesis" (FLIE). Andelen av pasienter med totalt sett ingen betydning for dagligliv var 6,3 % høyere (p-verdi =0,005) i Akynzeogruppen (78,5 %) enn i palonosetrongruppen (72,1 %).

Studie av sikkerhet ved flere sykluser hos pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi eller moderat emetogen kjemoterapi

I en separat studie ble totalt 413 pasienter som gjennomgikk første og gjentatte sykluser med kjemoterapi (inkludert regimer med karboplatin, cisplatin, oksaliplatin og doksorubicin), randomisert til å få Akynzeo (n=309) eller aprepitant og palonosetron (n=104). Sikkerhet og effekt vedvarte gjennom alle sykluser.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Akynzeo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen cisplatinbasert og moderat emetogen kjemoterapi mot kreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Netupitant

Data vedrørende absolutt biotilgjengelighet av netupitant hos mennesker er ikke tilgjengelige. Basert på data fra to studier med intravenøs netupitant, anslås biotilgjengeligheten hos mennesker å være over 60 %.

I studier med orale enkeltdoser var netupitant målbart i plasma 15 minutter til 3 timer etter dosering. Plasmakonsentrasjonen fulgte en førsteordens absorpsjonsprosess og nådde C_{max} etter ca. 5 timer. Det var en supraproporsjonal økning i C_{max} - og AUC-parametre for doser fra 10 mg til 300 mg.

Hos 82 friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose av netupitant 300 mg, var maksimal plasmakonsentrasjon av netupitant (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (gjennomsnitt \pm SD), median tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var 5,25 timer, og AUC var 15032 ± 6858 timer.ng/ml. I en samleanalyse hadde kvinner høyere netupitantesponering enn menn, med 1,31 ganger økt C_{max} , 1,02 ganger økt AUC og 1,36 ganger økt halveringstid.

Netupitants $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} økte henholdsvis 1,1 ganger og 1,2 ganger, etter et fettriakt måltid.

Palonosetron

Etter oral administrering absorberes palonosetron godt, og absolutt biotilgjengelighet når 97 %. Etter orale enkeltdoser med bufret oppløsning var maksimal palonosetronkonsentrasjon (C_{max}) og arealet under konsentrasjon-tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) doseproporsjonale i doseområdet 3,0 til 80 mikrog/kg hos friske forsøkspersoner.

Hos 36 friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose på 0,5 mg palonosetron, var maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gjennomsnitt \pm SD) og tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ timer. Hos kvinnelige forsøkspersoner (n=18) var gjennomsnittlig AUC 35 % høyere og gjennomsnittlig C_{max} 26 % høyere enn hos mannlige forsøkspersoner (n=18). Hos 12 kreftpasienter som fikk en oral enkeltdose av palonosetron 0,5 mg én time før kjemoterapi, var C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{max} var $5,1 \pm 5,9$ timer. AUC var 30 % høyere hos kreftpasienter enn hos friske forsøkspersoner. Et fettriakt måltid påvirket ikke C_{max} og AUC for oral palonosetron.

Distribusjon

Netupitant

Etter en oral 300 mg enkeltdose administrert til kreftpasienter, kunne netupitants distribusjon beskrives ved en to-kompartimentmodell med en anslått median systemisk clearance på 20,5 l/t og et stort distribusjonsvolum i det sentrale kompartiment (486 l). Bindingen til humane plasmaproteiner av netupitant og dets to hovedmetabolitter, M1 og M3, er > 99 % ved konsentrasjoner fra 10 til 1500 ng/ml. Den tredje hovedmetabolitten, M2, er > 97 % bundet til plasmaproteiner.

Palonosetron

Palonosetron har et distribusjonsvolum på ca. $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Omtrent 62 % av palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Netupitant

Tre metabolitter er påvist i humant plasma ved orale doser av netupitant på 30 mg eller mer (desmetylderivatet, M1, N-oksidderivatet, M2, OH-metylderivatet, M3). *In vitro* metabolismestudier har indikert at CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C9, er involvert i netupitants metabolisme. Etter en oral enkeltdose av netupitant på 300 mg var gjennomsnittlig forhold av plasma netupitant/plasma radioaktivitet 0,13 til 0,49 over 96 timer etter dosering. Forholdene var tidsavhengige med verdier som falt gradvis fra 24 timer etter dosering, noe som indikerer at netupitant metaboliseres raskt. Gjennomsnittlig C_{max} var ca. 11 %, 47 % og 16 % av modersubstansens for henholdsvis M1, M2 og M3. M2 hadde lavest AUC i forhold til modersubstansen (14 %), mens AUC for M1 og M3 var henholdsvis 29 % og 33 % av modersubstansens. Metabolittene M1, M2 og M3 ble

alle vist å være farmakologisk aktive i en farmakodynamisk dyremodell, hvor M3 var den mest potente og M2 den minst aktive.

Palonosetron

Palonosetron har flere eliminasjonsveier og ca. 50 % metaboliseres til to hovedmetabolitter: N-oksypalonosetron og 6-S-hydroksypalonosetron. Hver av disse metabolittene har mindre enn 1 % av palonosetrons 5-HT₃-reseptorantagonistaktivitet. *In vitro* metabolismestudier har indikert at CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 og CYP1A2, er involvert i palonosetrons metabolisme. Kliniske farmakokinetiske parametere er imidlertid ikke signifikant forskjellige hos de med langsom og rask metabolisme av CYP2D6-substrater.

Eliminasjon

Netupitant

Etter administrering av en enkeltdose av Akynzeo elimineres netupitant fra kroppen på en multieksponensiell måte, med en tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på 88 timer hos kreftpasienter.

Nyreclearance er ikke en signifikant eliminasjonsvei for netupitantrelaterte enheter. Gjennomsnittlig fraksjon av en oral dose av netupitant som utskilles uendret i urin er mindre enn 1 %, og totalt 3,95 % og 70,7 % av en radioaktiv dose ble gjenfunnet i henholdsvis urin og feces.

Ca. halvparten av radioaktivitet administrert oralt som [14C]-netupitant ble gjenfunnet i urin og feces innen 120 timer etter dosering. Eliminering via begge veier ble anslått å være fullført innen dag 29-30 etter dosering.

Palonosetron

Etter administrering av en oral enkeltdose på 0,75 mg [14C]-palonosetron til seks friske forsøkspersoner, ble 85 % til 93 % av total radioaktivitet utskilt i urin, og 5 % til 8 % ble eliminert i feces. Mengden av uendret palonosetron utskilt i urin representerte ca. 40 % av administrert dose. Hos friske forsøkspersoner som fikk palonosetron 0,5 mg kapsler, var terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) for palonosetron 37 ± 12 timer (gjennomsnitt \pm SD), og hos kreftpasienter var $t_{1/2}$ 48 ± 19 timer. Etter en enkeltdose på ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var totalclearance av palonosetron hos friske forsøkspersoner 160 ± 35 ml/t/kg (gjennomsnitt \pm SD) og nyreclearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/t/kg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Netupitant

Maksimal konsentrasjon og total eksponering for netupitant var økt hos forsøkspersoner med lett (n=8), moderat (n=8) og sterkt (n=2) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner, men det var uttalt individuell variasjon hos både forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Eksponering for netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner var 11 %, 28 % og 19 % høyere ved lett og 70 %, 88 % og 143 % høyere ved moderat nedsatt leverfunksjon. Basert på dette er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger begrensede data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-skår ≥ 9).

Palonosetron

Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke totalclearance av palonosetron signifikant sammenlignet med friske forsøkspersoner. Selv om terminal eliminasjonshalveringstid og gjennomsnittlig systemisk eksponering for palonosetron er økt hos forsøkspersoner med sterkt nedsatt leverfunksjon, krever ikke dette dosereduksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Netupitant

Det er ikke utført spesifikke studier for å undersøke netupitant hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I ADME-studien ble mindre enn 5 % av all netupitantrelatert substans utskilt i urin, og mindre enn 1 % av netupitantdosen ble eliminert uendret i urin. Eventuell akkumulering av netupitant eller metabolitter etter en enkeltdose vil derfor være ubetydelig. Videre viste en populasjonsfarmakokinetisk studie ingen korrelasjon mellom netupitants farmakokinetiske parametre og markører for nedsatt nyrefunksjon.

Palonosetron

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron var økt ca. 28 % hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon i forhold til friske forsøkspersoner. I en populasjonsfarmakokinetisk studie hadde pasienter med redusert kreatininclearance (CL_{KR}) også redusert palonosetronclearance, men denne reduksjonen vil ikke medføre signifikant endret palonosetroneksponering.

Akynzeo kan derfor gis uten dosejustering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Verken netupitant eller palonosetron har blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Palonosetron

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Prekliniske studier indikerer at palonosetron kun i svært høy konsentrasjon kan blokkere ionekanaler involvert ved ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialvarigheten. Nedbrytning av seminiferøst epitel var forbundet med palonosetron i en toksisitetstest ved gjentatt oral dosering i én måned hos rotter. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det foreligger kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende passasje av placenta (se pkt. 4.6). Palonosetron er ikke mutagent. Høye doser av palonosetron (hvor hver dose gir minst 15 ganger human terapeutisk eksponering) tilført daglig i to år medførte økt forekomst av leversvulster, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, binyremarg) og hudsvulster hos rotter, men ikke hos mus. Underliggende mekanismer er ikke helt kjente, men på grunn av de høye dosene som ble brukt og siden legemidlet skal gis som enkeltdoser hos mennesker, anses ikke disse funnene å ha klinisk relevans.

Netupitant og kombinasjon med palonosetron

I prekliniske studier basert på studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Fosfolipidose (skummakrofager) er observert etter gjentatt dosering med netupitant hos rotter og hunder. Effektene var reversible eller delvis reversible etter restitueringsperioden. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Prekliniske studier indikerer at netupitant og dets metabolitter og kombinasjonen med palonosetron kun i svært høy konsentrasjon kan blokkere ionekanaler involvert ved ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialvarigheten. Dyrestudier av reproduksjonstoksisitet av netupitant indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, fødsel eller postnatal utvikling. En økt insidens av posisjonsavvik i lemmer og poter, sammenvokst brystben (sternebrae) og agenesi av aksessorisk lungelapp ble observert hos fostre etter daglig tilførsel av netupitantdoser på 10 mg/kg/døgn og høyere hos kaniner i organogeneseperioden. I en dosefinnende pilotstudie hos kaniner ble ganespalte, mikroftalmi og afaki observert hos fire fostre fra et kull i gruppen med 30 mg/kg/døgn. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent. Det foreligger ingen data fra dyrestudier med netupitant vedrørende passasje av placenta og laktasjon. Netupitant er ikke mutagent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hard kapsel, innhold:

Netupitant tablett

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Sukroselaurylsyreestere
Povidon K-30
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannholdig silika
Natriumstearyl fumarat
Magnesiumstearat

Palonosetron myk kapsel

Kapselinnhold

Glyserolmonokaprylkaproat (type I)
Glyserol
Polyglyseryloleat
Renset vann
Butylhydroksyanisol (E320)

Kapselskall

Gelatin
Glyserol
Sorbitol
1,4-sorbitan
Titandioksid (E171)

Hard kapsel, kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakkglasur (delvis forestret)
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/alu blisterpakning inneholdende én eller to harde kapsler.

Pakningsstørrelse på én kapsel eller perforert endosepakning med 4 x 1 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg harde kapsler
netupitant / palonosetron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 kapsel inneholder 300 mg netupitant og 0,5 mg palonosetron (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose og sorbitol. **Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.**

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hard kapsel
4x1 harde kapsler (endose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1001/001 1 hard kapsel
EU/1/15/1001/002 4x1 harde kapsler (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

akynzeo

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg harde kapsler
netupitant / palonosetron

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg harde kapsler netupitant / palonosetron

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Akynzeo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Akynzeo
3. Hvordan du bruker Akynzeo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Akynzeo er og hva det brukes mot

Hva Akynzeo er

Akynzeo inneholder to legemidler (virkestoffer) kalt:

- netupitant
- palonosetron.

Hva Akynzeo brukes mot

Akynzeo brukes til å forebygge kvalme eller oppkast hos voksne med kreft mens de får kreftbehandling kalt "kjemoterapi".

Hvordan Akynzeo virker

Kjemoterapilegemidler kan få kroppen til å frisette stoffer som kalles serotonin og substans P. Dette stimulerer oppkastsenteret i hjernen, og gjør at du blir kvalm eller kaster opp. Legemidlene i Akynzeo fester seg til reseptorene i nervesystemet som serotonin og substans P virker gjennom: netupitant (en NK₁-reseptorantagonist) blokkerer reseptorene for substans P, og palonosetron (en 5-HT₃-reseptorantagonist) blokkerer visse reseptorer for serotonin. Ved å blokkere virkningene av substans P og serotonin på denne måten, bidrar legemidlene til å hindre stimuleringen av oppkastsenteret og påfølgende kvalme og oppkast.

2. Hva du må vite før du bruker Akynzeo

Bruk ikke Akynzeo:

- dersom du er allergisk overfor netupitant eller palonosetron, eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom:

- du har lever- eller nyreproblemer
- du har en blokkering i tarmene eller du tidligere har hatt forstoppelse
- du eller en av dine nærmeste slektninger har hatt et hjerteproblem kalt "QT-tidforlengelse"
- du har andre hjerteproblemer
- du har blitt fortalt at du har en ubalanse av salter i blodet, som kalium og magnesium, som ikke har blitt korrigert.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Barn og ungdom

Akynzeo bør ikke tas av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Akynzeo

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg særlig med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler mot depresjon eller angst som kalles SSRIs (selektive serotoninreopptakshemmere) - som fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram og escitalopram
- legemidler mot depresjon eller angst som kalles SNRIs (serotoninnoradrenalinreopptakshemmere) - som venlafaksin og duloksetin.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Rådfør deg også med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler, da det er mulig at legen må endre dosen av disse andre legemidlene:

- legemidler som kan medføre unormale hjerteslag - som amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin og domperidon
- visse kjemoterapilegemidler - som docetaxsel eller etoposid
- erytromycin - til behandling av bakterieinfeksjoner
- midazolam - et beroligende middel som brukes til behandling av angst
- deksametason - kan brukes til behandling av kvalme og oppkast
- ketokonazol - til behandling av Cushings syndrom
- rifampicin - til behandling av tuberkulose (TB) og andre infeksjoner.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Akynzeo dersom du er gravid eller dersom du er en fertil kvinne som ikke bruker prevensjon.

Du skal ikke amme mens du tar Akynzeo. Dette fordi det er ukjent om legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller trett etter inntak av Akynzeo. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette oppstår.

Akynzeo inneholder sukrose, sorbitol og kan inneholde spor av soya. Dette legemidlet inneholder sukrose og sorbitol (sukkertyper). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Det kan inneholde spor av lecitin som kommer fra soya. Hvis du er allergisk overfor peanøtter eller soya, skal du oppsøke lege omgående dersom du merker tegn på en allergisk reaksjon. Tegnene kan omfatte elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelser i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg og av og til blodtrykksfall.

3. Hvordan du bruker Akynzeo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen er én kapsel (1 kapsel inneholder 300 mg netupitant og 0,5 mg palonosetron).
- Ta kapselen ca. 1 time før kjemoterapisyklusen din starter.
- Du kan ta Akynzeo med eller uten mat.

Akynzeo tas før kjemoterapi for å hindre at oppkast og kvalme oppstår. Ta ikke Akynzeo i dagene etter at du har fått kjemoterapi, hvis ikke du skal få en ny kjemoterapisyklus.

Dersom du tar for mye av Akynzeo

Den vanlige dosen er 1 kapsel. Informer legen umiddelbart dersom du tror at du kan ha tatt for mye.

Dersom du har glemt å ta Akynzeo

Informér legen umiddelbart dersom du har glemt å ta dosen din.

Dersom du avbryter behandling med Akynzeo

Akynzeo tas for å hindre at du blir kvalm og kaster opp når du får kjemoterapi. Diskuter det med legen dersom du ikke ønsker å ta Akynzeo. Dersom du velger å ikke ta Akynzeo (eller et tilsvarende legemiddel), er det sannsynlig at kjemoterapien vil medføre at du blir kvalm og kaster opp.

Spør lege, eller apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Akynzeo og informer legen umiddelbart dersom du merker følgende alvorlige bivirkning, du kan trenge akutt medisinsk behandling:

Svært sjelden: kan ramme opp til 1 av 10 000 personer

- alvorlig allergisk reaksjon - tegn omfatter elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelser i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg og av og til blodtrykksfall.

Andre bivirkninger

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: kan ramme opp til 1 av 10 personer

- hodepine
- forstoppelse
- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige: kan ramme opp til 1 av 100 personer

- hårtap
- svakhetsfølelse
- redusert appetitt
- høyt blodtrykk
- utstående, kløende utslett på huden (elveblest)
- problemer med musklene i hjertet (kardiomyopati)
- følelse av at alt sviver rundt (vertigo), svimmelhet eller søvnvansker (søvnløshet)
- mageproblemer, inkludert ubehag i magen, kvalme, smerter, fordøyelsesbesvær, hikke, luft i magen eller diaré
- høyt nivå av visse enzymer, inkludert blod- og leverenzymmer (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av kreatinin, som er et mål for nyrefunksjon (påvist i blodprøver)
- EKG (elektrokardiogram)-problemer (kalt "QT- og PR-tidforlengelse" og "ledningsforstyrrelser")
- lavt nivå av "nøytrofiler", en type hvite blodceller som bekjemper infeksjoner (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av hvite blodceller (påvist i blodprøver).

Sjeldne: kan ramme opp til 1 av 1000 personer

- rygg smerter
- varmfølelse
- søvnvansker
- lavt blodtrykk
- bryst smerter (ikke hjertelaterte)
- nummenhet, tåkesyn
- plutselig nervøst sammenbrudd, humørforandringer
- infeksjon og betennelse i urinblæren (cystitt)
- konjunktivitt (en type øyebetennelse)
- lavt nivå av kalium (påvist i blodprøver)
- endringer (eller forstyrrelser) i hjerterytmen
- hjerteklaffsykdom (mitralinsuffisiens)
- belegg på tungen, svelgevansker, smaksforstyrrelser etter legemiddelinntak
- redusert blodforsyning til hjertemuskelen (myokardiskemi)
- høyt nivå av kreatinkinase MB, som tyder på brått redusert blodforsyning til hjertemuskelen (påvist i blodprøver)

- høyt nivå av troponin, som tyder på nedsatt hjertemuskelfunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av fargestoffet bilirubin, som tyder på nedsatt leverfunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av "lymfocytter", en type hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe sykdom (påvist i blodprøver)
- lavt nivå av hvite blodceller (påvist i blodprøver)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Akynzeo

- Virkestoffer er palonosetron og netupitant. 1 kapsel inneholder tre tabletter (300 mg netupitant) og en myk kapsel (palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,5 mg palonosetron).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E460), sukroselaurylsyreestere, povidon K-30, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannholdig silika, natriumstearylfumarat, magnesiumstearat, glyserolmonokaprylkaproat (type I), glyserol, polyglyseryloleat, rensset vann, butylhydroksyanisol (E320), gelatin, sorbitol, 1,4 sorbitan, titandioksid (E171), skjellakkglasur (delvis forestret), gult, rødt og svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520).

Dette legemidlet inneholder sukrose, sorbitol og kan inneholde soya - se avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan Akynzeo ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene er ugjennomsiktige med hvit kapselbunn og karamellfarget kapseltopp påtrykt "HE1" på kapselbunnen. Pakningsstørrelse med 1 kapsel i en aluminium blisterpakning eller (perforert) endosepakning med 4 kapsler (2 kapsler per aluminium blisterpakning).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
 Damastown
 Mulhuddart
 Dublin 15
 Irland

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Akynzeo

- Virkestoffer er palonosetron og netupitant. 1 kapsel inneholder tre tabletter (300 mg netupitant) og en myk kapsel (palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,5 mg palonosetron).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E460), sukroselaurylsyreestere, povidon K-30, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannholdig silika, natriumstearylfumarat, magnesiumstearat, glyserolmonokaprylkaproat (type I), glyserol, polyglyseryloleat, renset vann, butylhydroksyanisol (E320), gelatin, sorbitol, 1,4 sorbitan, titandioksid (E171), skjellakkglasur (delvis forestret), gult, rødt og svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520).

Dette legemidlet inneholder sukrose, sorbitol og kan inneholde soya - se avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan Akynzeo ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene er ugjennomsiktige med hvit kapselbunn og karamellfarget kapseltopp påtrykt "HE1" på kapselbunnen. Pakningsstørrelse med 1 kapsel i en aluminium blisterpakning eller (perforert) endosepakning med 4 kapsler (2 kapsler per aluminium blisterpakning).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

Lietuva
PharmaSwiss
Tel: +370 5 279 07 62

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

Luxembourg/Luxemburg
Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

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

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

Deutschland
RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti
PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

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

España
Vifor Pharma España, S.L.
Tel: +34 902 121 111

France
Vifor France
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

Hrvatska
PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

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

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

Italia
Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

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

Latvija
PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

Magyarország
AMICUS Pharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

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

Nederland
Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

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

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

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

Portugal
OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

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

Slovenija
PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

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

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

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

United Kingdom
Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.