

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 300 mg netupitant och palonosetronhydroklorid motsvarande 0,5 mg palonosetron.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 7 mg sorbitol (E420) och 20 mg sackaros. Den kan även innehålla spår av lecitin från soja.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Ogenomskinlig gelatinkapsel av storleken "0" (längd 21,7 mm) med vit underdel och ljusbrunt lock, märkt med "HE1" på underdelen. Den hårda kapseln är fylld med tre tabletter och en mjuk kapsel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akynzeo är avsett för vuxna för:

- profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer.
- profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

En 300 mg/0,5 mg kapsel ska ges cirka en timme före start av varje kemoterapicykel.

Den rekommenderade orala dosen av dexametason ska reduceras med cirka 50 % när det administreras tillsammans med netupitant/palonosetron kapslar (se avsnitt 4.5 och administreringsschema i kliniska studier i avsnitt 5.1).

#### Särskilda populationer

##### *Äldre personer*

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Försiktighet ska iakttas när detta läkemedel används hos patienter över 75 år på grund av de aktiva substansernas långa halveringstid och den begränsade erfarenheten i denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering anses inte vara nödvändig hos patienter med lindrigt till kraftigt nedsatt njurfunktion. Den renala utsöndringen av netupitant är försumbar. Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Den totala systemiska

exponeringen för intravenöst palonosetron ökade med cirka 28 % hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiken för palonosetron eller netupitant har inte studerats hos försökspersoner med terminal njursjukdom som kräver hemodialys och inga data på effekt eller säkerhet för netupitant/palonosetron kapslar finns tillgänglig för dessa patienter. Därför ska användning undvikas hos dessa patienter.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5-8). Det finns begränsade data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 9$ ). Eftersom användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan vara förknippad med ökad exponering för netupitant ska detta läkemedel användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Akynzeo kapslar i den pediatrika populationen har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

För oral användning.

Den hårda kapseln ska sväljas hel och inte öppnas eftersom den innehåller 4 enskilda läkemedelskomponenter som ska administreras samtidigt.

Den kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Förstoppning

Eftersom palonosetron kan förlänga passagetiden genom tjocktarmen ska patienter som tidigare har haft förstoppning eller visat tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering (se avsnitt 4.8).

#### Serotoninsyndrom

Det har förekommit rapporter om serotoninsyndrom vid användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI] och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare [SNRI]). Lämplig observation av patienter med avseende på serotoninsyndromsliknande symtom rekommenderas (se avsnitt 4.8).

#### QT-förlängning

En EKG-studie genomfördes på vuxna manliga och kvinnliga friska frivilliga försökspersoner med oralt netupitant 200 eller 600 mg som gavs i kombination med oralt palonosetron 0,5 respektive 1,5 mg. Studien visade inga kliniskt viktiga effekter på EKG-parametrar: den största punktuppskattningen av det placebo- och baslinjekorrigerade QTc-intervallet var 7,0 ms (ensidig övre 95 % konfidensgräns 8,8 ms), som observerades 16 timmar efter de administrerade supratherapeutiska doserna (600 mg netupitant och 1,5 mg palonosetron). Övre 95 % konfidensgräns för

punktuppskattningarna av placebo- och baslinjekorrigerat QTcI låg konstant inom 10 ms vid alla tidpunkter över två dagar efter administrering av studieläkemedlet.

Eftersom netupitant/palonosetron kapslar innehåller en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist ska försiktighet dock iakttas vid samtidig användning av läkemedel som ökar QT-intervallet eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med personlig eller familjär anamnes med QT-förlängning, elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmi, retledningsrubbningar och patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi ska korrigeras före administrering.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom begränsade data finns tillgängliga för dessa patienter.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.5).

#### Kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4

Netupitant är en måttlig hämmare av CYP3A4 och kan öka exponeringen av kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4, t.ex. docetaxel (se avsnitt 4.5). Därför ska patienter övervakas med avseende på ökad toxicitet hos kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4, inklusive irinotekan. Dessutom kan netupitant även påverka effekten av kemoterapeutiska medel som behöver aktivering genom CYP3A4-metabolism.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 7 mg sorbitol (E420) per hård kapsel. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (E420) (eller fruktos) och födointag av sorbitol (E420) (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol (E420) i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Detta läkemedel innehåller även 20 mg sackaros per kapsel. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

Det kan även innehålla spår av lecitin från soja. Därför ska patienter med känd överkänslighet mot jordnötter eller soja övervakas noga med avseende på tecken på en allergisk reaktion (se avsnitt 4.8).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

När netupitant/palonosetron kapslar används samtidigt med en annan CYP3A4-hämmare kan plasmakoncentrationerna av netupitant öka. När detta läkemedel används samtidigt med läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet kan plasmakoncentrationerna av netupitant reduceras och detta kan resultera i minskad effekt. Detta läkemedel kan öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via CYP3A4.

Hos människa elimineras netupitant huvudsakligen genom levermetabolism medierad av CYP3A4 med marginell renal utsöndring. Vid en dos på 300 mg hos människa är netupitant substrat till och måttlig hämmare av CYP3A4. Palonosetron elimineras från kroppen genom både renal utsöndring och metabolism, den senare medieras via flera CYP-enzym. Palonosetron metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6 med mindre bidrag från CYP3A4- och CYP1A2-isoenzym. Baserat på *in vitro*-studier

hämmar eller inducerar palonosetron inte cytokrom P450-isoenzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer.

#### Interaktion mellan oralt netupitant och oralt palonosetron:

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan oralt netupitant och oralt palonosetron.

#### Interaktion med CYP3A4-substrat:

##### *Dexametason*

Samtidig administrering av en engångsdos på 300 mg netupitant med en dexametasonregim (20 mg dag 1, följt av 8 mg två gånger dagligen från dag 2 till dag 4) ökade signifikant exponeringen för dexametason på ett tids- och dosberoende sätt.  $AUC_{0-24}$  (dag 1),  $AUC_{24-36}$  (dag 2) och  $AUC_{84-108}$  och  $AUC_{84-\infty}$  (dag 4) för dexametason ökade 2,4 gånger vid samtidig administrering av 300 mg netupitant. Den farmakokinetiska profilen för netupitant var oförändrad när det administrerades i kombination med dexametason.

Den orala dexametasondosen ska i sig reduceras med cirka 50 % när det administreras samtidigt med netupitant/palonosetron kapslar (se avsnitt 4.2).

##### *Kemoterapeutiska läkemedel (docetaxel, etoposid, cyklofosfamid)*

Exponeringen för docetaxel och etoposid ökade 37 % respektive 21 % när de administrerades samtidigt med netupitant/palonosetron kapslar. Ingen konsekvent effekt sågs med cyklofosfamid efter samtidig administrering med netupitant.

##### *Orala preventivmedel*

Netupitant/palonosetron kapslar som gavs tillsammans med en oral engångsdos på 60 µg etinylestradiol och 300 µg levonorgestrel hade ingen signifikant effekt på AUC för etinylestradiol och ökade AUC för levonorgestrel 1,4 gånger; kliniska effekter på effektiviteten av hormonella preventivmedel är osannolikt. Inga relevanta förändringar av farmakokinetiken för netupitant och palonosetron observerades.

##### *Erytromycin och midazolam*

Exponeringen för erytromycin och midazolam ökade cirka 1,3 respektive 2,4 gånger när vart och ett administrerades samtidigt med netupitant. Dessa effekter ansågs inte vara kliniskt viktiga. Den farmakokinetiska profilen för netupitant påverkades inte av samtidig administrering av varken midazolam eller erytromycin. De potentiella effekterna av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ska beaktas vid samtidig administrering av dessa aktiva substanser med netupitant/palonosetron kapslar.

#### Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Det har förekommit rapporter om serotonin syndrom efter samtidig användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram och SNRI såsom venlafaxin eller duloxetin) (se avsnitt 4.4).

#### Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för Akynzeo

Netupitant metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4; därför kan samtidig administrering med läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4-aktivitet påverka plasmakoncentrationerna av netupitant. Därför ska samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) ske med försiktighet och samtidig administrering med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska undvikas. Detta läkemedel ska dessutom användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin.

## Effekt av ketokonazol och rifampicin

Administrering av CYP3A4-hämmaren ketokonazol tillsammans med netupitant/palonosetron kapslar ökade AUC för netupitant 1,8 gånger och  $C_{max}$  1,3 gånger jämfört med administrering av enbart netupitant/palonosetron kapslar. Samtidig administrering av ketokonazol påverkade inte farmakokinetiken för palonosetron.

Administrering av CYP3A4-induceraren rifampicin tillsammans med enbart Akynzeo minskade AUC för netupitant 5,2 gånger och  $C_{max}$  2,6 gånger. Samtidig administrering av rifampicin påverkade inte farmakokinetiken för palonosetron. Därför ska samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) ske med försiktighet och samtidig administrering med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska undvikas.

## Övriga interaktioner

Netupitant/palonosetron kapslar interagerar sannolikt inte med läkemedel som är P-gp-substrat.

Netupitant är inte substrat för P-gp. När netupitant administrerades dag 8 i en 12-dagarsregim med digoxin observerades inga förändringar av farmakokinetiken för digoxin.

Det är osannolikt att netupitant och dess metaboliter hämmar effluxtransportören BCRP och glukuronideringsisoenzymet UGT2B7, och om det sker har det ringa klinisk relevans.

In vitro-data visar att netupitant hämmar UGT2B7, men storleken av en sådan effekt vid klinisk användning är inte fastställd. Försiktighet rekommenderas när netupitant kombineras med ett oralt substrat för detta enzym (t.ex. zidovudin, valproinsyra, morfin).

In vitro-data tyder på att netupitant hämmar utflödet av transportören BCRP. Den kliniska relevansen av denna effekt är inte fastställd.

In vitro-data visar att netupitant är en P-gp-hämmare. I en studie som genomförts på friska frivilliga försökspersoner påverkar inte netupitant exponeringen av digoxin, ett P-gp-substrat, medan det ökar dess  $C_{max}$  1,09 gånger [90 % KI 0,9-1,31]. Det är inte uteslutet att denna effekt kan vara mer uttalad, och då kliniskt relevant, hos cancerpatienter, särskilt hos dem som har onormal njurfunktion. Därför rekommenderas försiktighet när netupitant kombineras med digoxin eller med andra P-gp-substrat såsom dabigatran eller kolchicin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska inte vara gravida eller bli gravida under behandling med netupitant/palonosetron kapslar. Ett graviditetstest bör utföras på alla premenopausala kvinnor före behandling. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till en månad efter avslutad behandling.

### Graviditet

#### *Netupitant*

Det finns inga data från användningen av netupitant hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogen effekt hos kanin utan säkerhetsmarginal (se avsnitt 5.3).

#### *Palonosetron*

Det finns inga data från användningen av palonosetron hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av palonosetron (se avsnitt 5.3).

Netupitant/palonosetron kapslar är kontraindicerade under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Det är okänt om palonosetron eller netupitant utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Netupitant/palonosetron kapslar ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel och i 1 månad efter sista dosen.

## Fertilitet

### *Netupitant*

Ingen effekt på fertilitet har observerats i djurstudier.

### *Palonosetron*

Degeneration av sädesproducerande epitel har observerats i studie på råttor (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Netupitant/palonosetron kapslar har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom läkemedlet kan orsaka yrsel, dåsigheit eller trötthet ska patienterna inte framföra fordon eller använda maskiner om sådana symtom förekommer.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vanliga biverkningar som rapporterades med netupitant/palonosetron kapslar var huvudvärk (3,6 %), förstoppning (3,0 %) och trötthet (1,2 %).

### Tabell över biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens.

Följande konvention har använts för klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 1: Biverkningar**

| <b>Organsystem</b>                             | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>                  | <b>Sällsynta</b>                      |
|--|----------------|--|---------------------------------------|
| <i>Infektioner och infestationer</i>           |                |  | Cystit                                |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>                 |                | Neutropeni                             | Leukopeni                             |
|  |                | Leukocytos                             | Lymfocytos                            |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                |                | Minskad aptit                          | Hypokalemi                            |
| <i>Psykiska störningar</i>                     |                | Sömnlöshet                             | Akut psykos                           |
|  |                |  | Humörsvängningar                      |
|  |                |  | Sömnrubbingar                         |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>      | Huvudvärk      | Yrsel                                  | Hypestesi                             |
|  |                |  | Somnolens                             |
| <i>Ögon</i>                                    |                |  | Konjunktivit                          |
|  |                |  | Dimsyn                                |
| <i>Öron och balansorgan</i>                    |                | Svindel                                | Tinnitus                              |
| <i>Hjärtat</i>                                 |                | Atrioventrikulärblock av första graden | Arytmi                                |
|  |                | Kardiomyopati                          | Atrioventrikulärblock av andra graden |
|  |                | Retledningsrubbing                     | Grenblock vänster                     |
|  |                | Takykardi                              | Grenblock höger                       |
|  |                |  | Mitralisklaffinsufficiens             |
|  |                |  | Myokardischemi                        |
| <i>Blodkärl</i>                                |                | Hypertoni                              | Blodvallningar                        |
|  |                |  | Hypotoni                              |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |                | Hicka                                  |                                       |
| <i>Magtarmkanalen</i>                          | Förstoppning   | Utspänd buk                            | Muntorrhet                            |
|  |                | Buksmärta                              | Dysfagi                               |
|  |                | Diarré                                 | Eruktion                              |
|  |                | Dyspepsi                               | Hemorroider                           |
|  |                | Flatulens                              | Tungbeläggning                        |
|  |                | Illamående                             | Kräkning                              |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                 |                | Alopeci                                | Erytem                                |
|  |                | Urtikaria                              | Klåda                                 |
|  |                |  | Hudutslag                             |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>   |                |  | Ryggsmärta                            |
|  |                |  | Smärta i extremiteter                 |

| Organsystem  | Vanliga  | Mindre vanliga                             | Sällsynta                                   |
|--|----------|--|---|
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | Trötthet | Asteni                                     | Värmekänsla                                 |
|  |          |  | Icke-kardiell bröstsmärta                   |
|  |          |  | Onormal läkemedelssmak                      |
| <i>Undersökningar</i>  |          | Förhöjda nivåer av levertransaminaser      | Förhöjd nivå av bilirubin i blod            |
|  |          | Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod  | Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blod    |
|  |          | Förhöjd nivå av kreatinin i blod           | Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas MB i blod |
|  |          | Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram | Förhöjt blodurea                            |
|  |          |  | Sänkning av ST-segment på elektrokardiogram |
|  |          |  | Onormalt ST-T-segment på elektrokardiogram  |
|  |          |  | Förhöjt myoglobin i blod                    |
|  |          |  | Förhöjt neutrofilantal                      |
|  |          |  | Förhöjd nivå av troponin                    |

Data efter marknadsintroduktion indikerar att biverkningsprofilen generellt sett liknar den som setts i kliniska studier.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Netupitant:*

Inga vanliga biverkningar kan tillskrivas netupitant, den nya komponenten i den fasta kombinationen.

##### *Palonosetron:*

Fall av förstoppning med fekal impaktion som krävde sjukhusvård har rapporterats i samband med behandling med palonosetron 0,75 mg.

Dessutom har svullna ögon, dyspné och myalgi rapporterats som biverkningar med oralt palonosetron, men inte observerats under utvecklingen av detta läkemedel. Alla dessa biverkningar var mindre vanliga.

Mycket sällsynta fall av anafylaxi, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner och chock har rapporterats vid användning av intravenöst palonosetron efter marknadsintroduktion. Tecknen kan innefatta nässelfeber, klåda, angioödem, lågt blodtryck, trånghet i bröstet, dyspné och medvetandeförlust.

Det har också kommit rapporter om serotonin syndrom. Tecknen kan innefatta tremor, agitation, svettning, myokloniska rörelser, hypertoni och feber.

##### *Netupitant och palonosetron kombinationskapsel:*

Detta läkemedel kan innehålla spår av lecitin från soja. Därför ska patienter med känd överkänslighet mot jordnötter eller soja övervakas noga avseende tecken på en allergisk reaktion. Tecknen kan innefatta nässelfeber, hudutslag, klåda, svårigheter att andas eller svälja, svullnad i mun, ansikte, läppar, tunga eller svalg och ibland blodtrycksfall.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Baserat på erfarenheterna från friska försökspersoner som exponerats för oralt netupitant 600 mg i kombination med palonosetron 1,50 mg är de potentiella akuta symtomen på överdos huvudvärk, yrsel, förstoppning, oro, palpitationer, eufori och smärta i benen. Vid överdosering ska läkemedlet sättas ut och allmänt stödjande behandling och övervakning ges. På grund av den antiemetiska effekten av netupitant och palonosetron kanske emes som induceras av läkemedel inte är effektiv. Inga dialysstudier har utförts. På grund av att palonosetron och netupitant har stor distributionsvolym är det dock osannolikt att dialys är en effektiv behandling vid överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5-HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister; ATC-kod: A04AA55

#### Verkningsmekanism

Netupitant är en selektiv antagonist till humana substans P/neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer. Palonosetron är en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist med hög bindningsaffinitet för denna receptor och liten eller ingen affinitet för andra receptorer. Kemoterapeutiska substanser orsakar illamående och kräkningar genom att stimulera frisättning av serotonin från enterokromaffinceller i tunntarmen. Serotonin aktiverar därefter 5-HT<sub>3</sub>-receptorer som finns på afferenta vagusfibrer så att kräkningsreflexen utlöses.

Fördröjd emes har varit förknippad med aktivering av takykininfamiljens neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer (vitt spridda i centrala och perifera nervsystemet) av substans P. Netupitant hämmar substans P-medierade svar, vilket visats i *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Netupitant visades passera blod-hjärnbarriären och hade en NK<sub>1</sub>-receptorbindningsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % och 76,0 % i striatum vid 6, 24, 48, 72 respektive 96 timmar efter administrering av 300 mg netupitant.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Oral administrering av Akynzeo i kombination med dexametason har visats förebygga akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen och måttligt emetogen kemoterapi vid cancer i två separata pivotala studier.

#### *Studie av högemetogen kemoterapi (HEC)*

I en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper av 694 patienter jämfördes effekt och säkerhet för engångsdoser av oralt netupitant i kombination med oralt palonosetron med en oral engångsdos av palonosetron hos cancerpatienter som fick en kemoterapiregim som inkluderade cisplatin (mediandos = 75 mg/m<sup>2</sup>). Effekten av Akynzeo utvärderades hos 135 patienter som fick en oral engångsdos (netupitant 300 mg och palonosetron 0,5 mg) och 136 patienter som fick enbart 0,5 mg oralt palonosetron.

Behandlingsregimer för armarna med Akynzeo och palonosetron 0,5 mg visas i tabellen nedan.

**Tabell 2: Oral antiemetisk behandlingsregim – HEC-studie**

| Behandlingsregim | Dag 1  | Dag 2 till 4                     |
|------------------|--|----------------------------------|
| Akynzeo          | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg)<br>Dexametason 12 mg | Dexametason 8 mg en gång per dag |

| Behandlingsregim | Dag 1                                    | Dag 2 till 4                        |
|------------------|--|-------------------------------------|
| Palonosetron     | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 20 mg | Dexametason 8 mg två gånger per dag |

Det primära effektmåttet var frekvens av fullständig respons (CR) (definierat som inga emetiska episoder, ingen akut insatt medicinering) inom 120 timmar (total fas) efter påbörjad administrering av högemetogen kemoterapi.

En sammanfattning av huvudresultaten från denna studie visas i tabell 3 nedan.

**Tabell 3: Andel patienter som fick cisplatinbaserad kemoterapi och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas**

|                                     | Akynzeo<br>n=135<br>% | Palonosetron<br>0,5 mg<br>n=136<br>% | p-värde |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------|
| <b>Primärt effektmått</b>           |                       |                                      |         |
| Fullständig respons                 |                       |                                      |         |
| Total fas <sup>§</sup>              | 89,6                  | 76,5                                 | 0,004   |
| <b>Viktiga sekundära effektmått</b> |                       |                                      |         |
| Fullständig respons                 |                       |                                      |         |
| Akut fas <sup>‡</sup>               | 98,5                  | 89,7                                 | 0,007   |
| Fördröjd fas <sup>†</sup>           | 90,4                  | 80,1                                 | 0,018   |
| Ingen emes                          |                       |                                      |         |
| Akut fas                            | 98,5                  | 89,7                                 | 0,007   |
| Fördröjd fas                        | 91,9                  | 80,1                                 | 0,006   |
| Total fas                           | 91,1                  | 76,5                                 | 0,001   |
| Inget signifikant illamående        |                       |                                      |         |
| Akut fas                            | 98,5                  | 93,4                                 | 0,050   |
| Fördröjd fas                        | 90,4                  | 80,9                                 | 0,004   |
| Total fas                           | 89,6                  | 79,4                                 | 0,021   |

<sup>‡</sup>Akut fas: 0 till 24 timmar efter cisplatinbehandling.

<sup>†</sup>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

<sup>§</sup>Totalt: 0 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

#### Studie av måttligt emetogen kemoterapi (MEC)

I en randomiserad, parallell, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie av överlägsenhet (superiority) jämfördes säkerhet och effekt av en oral engångsdos av Akynzeo med en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron hos cancerpatienter som planerats få den första cykeln av en antracyklin- och cyklofosfamidregim för behandling av en solid, malign tumör. Vid tidpunkten för studien ansågs antracyklin- och cyklofosfamidinnehållande kemoterapiregimer vara måttligt emetogena. Ny vägledning har uppdaterat dessa regimer till högemetogena. Alla patienter fick en oral engångsdos av dexametason.

**Tabell 4: Oral antiemetisk behandlingsregim – MEC-studie**

| Behandlingsregim | Dag 1                     | Dag 2 till 3                 |
|------------------|---------------------------|------------------------------|
| Akynzeo          | Akynzeo Netupitant 300 mg | Ingen antiemetisk behandling |

|              |  |                              |
|--------------|--|------------------------------|
|              | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 12 mg |                              |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 20 mg | Ingen antiemetisk behandling |

Efter att cykel 1 avslutats kunde patienterna välja att delta i en förlängning med flera cykler och få samma behandling som de tilldelats i cykel 1. Det fanns ingen förspecificerad gräns för antalet upprepade, på varandra följande cykler för någon patient. Totalt 1 450 patienter (Akynzeo n=725; palonosetron n=725) fick studieläkemedel. Av dessa fullföljde 1 438 patienter (98,8 %) cykel 1 och 1 286 patienter (88,4 %) fortsatte behandling i förlängningen med flera cykler. Totalt 907 patienter (62,3 %) fullföljde förlängningen med flera cykler upp till maximalt åtta behandlingscykler. Totalt 724 patienter (99,9 %) behandlades med cyklofosamid. Alla patienter behandlades dessutom med antingen doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primära effektmåttet var CR-frekvensen i den fördröjda fasen 25-120 timmar efter påbörjad administrering av kemoterapi.

En sammanfattning av huvudresultaten från denna studie visas i tabellen nedan.

**Tabell 5: Andel patienter som fick kemoterapi med antracyclin och cyklofosfamid och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas – cykel 1**

|  | Akynzeo<br>n=724<br>% | Palonosetron<br>0,5 mg<br>n=725<br>% | p-värde* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|----------|
| Primärt effektmått                               |                       |                                      |          |
| Fullständig respons<br>Fördröjd fas <sup>†</sup> | 76,9                  | 69,5                                 | 0,001    |
| Viktiga sekundära effektmått                     |                       |                                      |          |
| Fullständig respons<br>Akut fas <sup>‡</sup>     | 88,4                  | 85,0                                 | 0,047    |
| Total fas <sup>§</sup>                           | 74,3                  | 66,6                                 | 0,001    |
| Ingen emes<br>Akut fas                           | 90,9                  | 87,3                                 | 0,025    |
| Fördröjd fas                                     | 81,8                  | 75,6                                 | 0,004    |
| Total fas  | 79,8                  | 72,1                                 | <0,001   |
| Inget signifikant illamående<br>Akut fas         | 87,3                  | 87,9                                 | n.s.     |
| Fördröjd fas                                     | 76,9                  | 71,3                                 | 0,014    |
| Total fas  | 74,6                  | 69,1                                 | 0,020    |

\*p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifierat efter åldersklass och region.

<sup>‡</sup>Akut fas: 0 till 24 timmar efter antracyclin- och cyklofosfamidregim

<sup>†</sup>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter antracyclin- och cyklofosfamidregim

<sup>§</sup>Totalt: 0 till 120 timmar efter antracyclin- och cyklofosfamidregim

Patienterna fortsatte i förlängningen med flera cykler i upp till sju ytterligare cykler av kemoterapi. Antiemetisk effekt av Akynzeo kvarstod under upprepade cykler för de patienter som fortsatte i var och en av de multipla cyklerna.

Effekten av illamående och kräkningar på patienternas dagliga liv utvärderades med hjälp av FLIE (Functional Living Index–Emesis). Andelen patienter med totalt ingen effekt på dagligt liv var 6,3 % högre (p-värde=0,005) i Akynzeo-gruppen (78,5 %) än i palonosetron-gruppen (72,1 %).

#### *Säkerhetsstudie med flera cykler hos patienter som fick antingen högemetogen kemoterapi eller måttligt emetogen kemoterapi*

I en separat studie randomiserades totalt 413 patienter som genomgick initiala och upprepade kemoterapicykler (omfattande regimer med karboplatin, cisplatin, oxaliplatin och doxorubicin) till att få antingen Akynzeo (n=309) eller aprepitant och palonosetron (n=104). Säkerhet och effekt kvarstod under alla cykler.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Akynzeo för alla grupper av den pediatrika populationen för profylax av akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad och måttligt emetogen kemoterapi vid cancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

#### *Netupitant*

Det finns inga data avseende absolut biotillgänglighet hos människa för netupitant; baserat på data från två studier med intravenöst netupitant uppskattades biotillgängligheten hos människa vara större än 60 %.

I studier med orala engångsdoser var netupitant mätbart i plasma mellan 15 minuter och 3 timmar efter dosering. Plasmakoncentrationerna följde första ordningens absorption och uppnådde  $C_{max}$  på cirka 5 timmar. Det skedde en mer än dosproportionell ökning av  $C_{max}$ - och AUC-parametrarna vid doser från 10 mg till 300 mg.

Hos 82 friska försökspersoner som fick en oral engångsdos på 300 mg netupitant var den maximala plasmakoncentrationen av netupitant ( $C_{max}$ )  $486 \pm 268$  ng/ml (medelvärde  $\pm$  SD), mediantiden till maximal koncentration ( $T_{max}$ ) var 5,25 timmar och AUC var  $15\,032 \pm 6\,858$  h.ng/ml. I en poolad analys hade kvinnor högre netupitant-exponering jämfört med män;  $C_{max}$  ökade 1,31 gånger, AUC ökade 1,02 gånger och halveringstiden ökade 1,36 gånger.

$AUC_{0-\infty}$  och  $C_{max}$  för netupitant ökade 1,1 gånger respektive 1,2 gånger efter en fettrik måltid.

#### *Palonosetron*

Efter oral administrering absorberas palonosetron väl och dess absoluta biotillgänglighet uppnår 97 %. Efter orala engångsdoser med buffrad lösning var de genomsnittliga maximala koncentrationerna av palonosetron ( $C_{max}$ ) och ytan under koncentration-tidskurvan ( $AUC_{0-\infty}$ ) dosproportionella i dosområdet 3,0 till 80 mikrogram/kg hos friska försökspersoner.

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron var den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ )  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (medelvärde  $\pm$  SD) och tiden till maximal koncentration ( $T_{max}$ ) var  $5,1 \pm 1,7$  timmar. Hos kvinnliga försökspersoner ( $n=18$ ) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig  $C_{max}$  26 % högre än hos manliga försökspersoner ( $n=18$ ). Hos 12 cancerpatienter som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron en timme före kemoterapi var  $C_{max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml och  $T_{max}$  var  $5,1 \pm 5,9$  timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner. En fettrik måltid påverkade inte  $C_{max}$  och AUC för oralt palonosetron.

### Distribution

#### *Netupitant*

Efter administrering av en engångsdos på 300 mg hos cancerpatienter karakteriserades fördelningen av netupitant av en två-kompartimentmodell med en uppskattad mediantid för systemisk clearance på 20,5 liter/timme och en stor distributionsvolym i centralt kompartiment (486 liter).

Plasmaproteinbindningen av netupitant och dess två huvudmetaboliter M1 och M3 hos människa är >99 % vid koncentrationer från 10 till 1 500 ng/ml. När det gäller den tredje huvudmetaboliten, M2, är >97 % bundet till plasmaproteiner.

#### *Palonosetron*

Palonosetron har en distributionsvolym på cirka  $8,3 \pm 2,5$  liter/kg. Cirka 62 % av palonosetron är bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

#### *Netupitant*

Tre metaboliter har detekterats i human plasma vid orala doser av netupitant på 30 mg och högre (desmetylderivatet, M1; N-oxidderivatet, M2; OH-metylderivatet, M3). Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP3A4 och, i mindre utsträckning, CYP2D6 och CYP2C9 är involverade i metabolismen av netupitant. Efter administrering av en oral engångsdos av netupitant på 300 mg varierade genomsnittliga kvoter för netupitant/radioaktivitet i plasma från 0,13 till 0,49 under 96 timmar efter dosering. Kvoterna var tidsberoende med värden som gradvis minskade efter 24 timmar efter dosering, vilket indikerar att netupitant metaboliseras snabbt. Genomsnittlig  $C_{max}$  var cirka 11 %, 47 % och 16 %

av moderssubstanten för M1, M2 respektive M3; M2 hade lägst AUC i förhållande till moderssubstanten (14 %) medan AUC för M1 och M3 var cirka 29 % respektive 33 % av moderssubstanten. Metaboliterna M1, M2 och M3 visades alla vara farmakologiskt aktiva i en farmakokinetisk djurmodell, medan M3 var mest potent och M2 minst aktiv.

#### *Palonosetron*

Palonosetron elimineras via flera vägar och cirka 50 % metaboliseras till två primära metaboliter: N-oxid-palonosetron och 6-S-hydroxi-palonosetron. Dessa metaboliter har vardera mindre än 1 % av 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP2D6 och, i mindre utsträckning, CYP3A4 och CYP1A2 är involverade i metabolismen av palonosetron. Kliniska farmakokinetiska parametrar är dock inte signifikant olika hos långsamma jämfört med snabba metaboliserare av CYP2D6-substrat.

#### Eliminering

##### *Netupitant*

Efter administrering av en engångsdos av Akynzeo elimineras netupitant från kroppen på ett multiexponentiellt sätt med en genomsnittlig skenbar elimineringshalveringstid på 88 timmar hos cancerpatienter.

Njurclearance är inte en viktig elimineringsväg för netupitandrelaterade enheter. Den genomsnittliga fraktionen av en oral dos av netupitant som utsöndras oförändrad i urinen är mindre än 1 %; totalt 3,95 % och 70,7 % av den radioaktiva dosen återfanns i urin respektive feces.

Cirka hälften av den radioaktivitet som administrerades oralt som [14C]-netupitant återfanns i urin och feces inom 120 timmar efter dosering. Elimineringen via båda vägarna uppskattades vara fullständig vid dag 29-30 efter dosering.

##### *Palonosetron*

Efter administrering av en oral engångsdos på 0,75 mg av [14C]-palonosetron till sex friska försökspersoner utsöndrades 85 % till 93 % av den totala radioaktiviteten i urin och 5 % till 8 % eliminerades i feces. Den mängd oförändrat palonosetron som utsöndrades i urinen utgjorde cirka 40 % av den administrerade dosen. Hos friska försökspersoner som fick kapslar med 0,5 mg palonosetron var den terminala elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för palonosetron  $37 \pm 12$  timmar (medelvärde  $\pm$  SD) och hos cancerpatienter var  $t_{1/2}$   $48 \pm 19$  timmar. Efter en engångsdos på cirka 0,75 mg intravenöst palonosetron var total kroppsclearance för palonosetron hos friska försökspersoner  $160 \pm 35$  ml/h/kg (medelvärde  $\pm$  SD) och njurclearance var  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

#### Särskilda populationer

##### Nedsatt leverfunktion

##### *Netupitant*

Maximala koncentrationer och total exponering av netupitant ökade hos försökspersoner med lindrigt (n=8), måttligt (n=8), och kraftigt (n=2) nedsatt leverfunktion jämfört med matchande friska försökspersoner, även om det förekom en uttalad individuell variation hos både försökspersoner med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Exponeringen för netupitant ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  och  $AUC_{0-\infty}$ ) jämfört med matchande friska försökspersoner var 11 %, 28 % respektive 19 % högre hos försökspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion och 70 %, 88 % respektive 143 % högre hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering är i sig inte nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns begränsade data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 9$ ).

##### *Palonosetron*

Nedsatt leverfunktion påverkar inte signifikant total kroppsclearance av palonosetron jämfört med friska försökspersoner. Även om den terminala elimineringshalveringstiden och den genomsnittliga systemiska exponeringen av palonosetron är ökad hos försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion, motiverar det inte dosreduktion.

## Nedsatt njurfunktion

### *Netupitant*

Det utfördes inga specifika studier för att utvärdera netupitant hos patienter med nedsatt njurfunktion. I ADME-prövningen utsöndrades mindre än 5 % av allt netupitantrelaterat material i urin och mindre än 1 % av netupitantdosen eliminerades oförändrad i urinen. Därför torde eventuell ackumulering av netupitant eller metaboliter efter en engångsdos vara försumbar. Dessutom visade den populationsfarmakokinetiska studien ingen korrelation mellan netupitants farmakokinetiska parametrar och markörer för nedsatt njurfunktion.

### *Palonosetron*

Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Den totala systemiska exponeringen för intravenöst palonosetron ökade med cirka 28 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. I en populationsfarmakokinetisk studie hade patienter med reducerad kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) även reducerad palonosetronclearance, men denna reduktion torde inte resultera i en signifikant förändring av palonosetronexponering.

Därför kan Akynzeo administreras utan dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Varken netupitant eller palonosetron har utvärderats hos patienter med terminal njursjukdom.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Palonosetron

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Icke-kliniska studier indikerar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Palonosetron var förknippat med degeneration av sädesproducerande epitel hos råttor i en toxicitetsstudie efter upprepade orala doser i en månad. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 4.6). Palonosetron är inte mutagen. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 15 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoidea, hypofys, pankreas och binjuremärg) och hudtumörer hos råttor men inte hos mus. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom läkemedlet är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dess fynd sakna klinisk relevans.

### Netupitant och kombination med palonosetron

I toxikologiska studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Fosfolipidos (skummiga makrofager) har observerats vid administrering av netupitant efter upprepade administrering hos råttor och hund. Effekterna var reversibla eller delvis reversibla efter återhämtningsperioden. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd.

Icke-kliniska studier indikerar att netupitant och dess metaboliter och i kombination med palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Reproduktionsstudier på djur med netupitant tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitet, förlossning eller postnatal utveckling. En ökad incidens av positionella fostermissbildningar av extremiteter och tassar, sammanväxta bröstben och agenesi av accessorisk lunglob observerades efter daglig administrering av netupitant hos kanin vid 10 mg/kg/dag och högre under perioden för organogenes. I en dosfinnande pilotstudie på kanin observerades gomspalt, mikroftalmi och afaki hos fyra foster från en kull i den

grupp som fick 30 mg/kg/dag. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Det finns inga data från djurstudier med netupitant avseende placentapassage och laktation. Netupitant är inte mutagent.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Innehåll i hård kapsel

##### *Netupitant, tabletter*

Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Sackaros-laurinsyrastrar  
Povidon K-30  
Kroskarmellosnatrium  
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid  
Natriumstearylfumarat  
Magnesiumstearat

##### *Palonosetron, mjuka kapslar*

#### Innehåll i mjuk kapsel

Glycerolmonokaprylkaproat (typ I)  
Glycerol  
Polyglyceryloleat  
Renat vatten  
Butylhydroxianisol (E320)

#### Hölje på mjuk kapsel

Gelatin  
Glycerol  
Sorbitol (E420)  
1,4-sorbitan  
Titandioxid (E171)

#### Hård kapsel, hölje

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

##### *Märkläck*

Schellackglasyr (delvis förestrad)  
Svart järnoxid (E172)  
Propylenglykol (E1520)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av aluminium/aluminium.

Förpackningsstorlek med en hård kapsel eller 4 x 1 hårda kapslar i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 235 mg fosnetupitant (som kloridhydroklorid), vilket motsvarar 197,5 mg netupitant, samt 0,25 mg palonosetron (som hydroklorid).

Efter rekonstitution och spädning innehåller 1 ml lösning 4,7 mg fosnetupitant, vilket motsvarar 3,95 mg netupitant och 0,005 mg palonosetron.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller cirka 24,8 mg natrium.  
Vid rekonstitution och spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, innehåller den slutliga lösningen cirka 202 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt amorft pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akynzeo är avsett för vuxna för:

- profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer.
- profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är 235 mg/0,25 mg (innehållet i en rekonstituerad och utspädd injektionsflaska med pulver) administrerat som infusion under 30 minuter med början cirka 30 minuter före start av varje kemoterapicykel (se avsnitt 6.6).

I slutet av infusionen ska infusionsslangen spolas igenom med samma bärarlösning för att säkerställa att allt läkemedel administreras.

Den rekommenderade orala dosen av dexametason ska reduceras med cirka 50 % när det administreras tillsammans med fosnetupitant och palonosetronhydroklorid i kombination (se avsnitt 4.5 och administreringsschema i kliniska studier i avsnitt 5.1).

## Särskilda populationer

### *Äldre personer*

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Försiktighet ska iakttas när detta läkemedel används hos patienter över 75 år på grund av de aktiva substansernas långa halveringstid och den begränsade erfarenheten i denna population.

### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering anses inte vara nödvändig hos patienter med lindrigt till kraftigt nedsatt njurfunktion. Den renala utsöndringen av netupitant är försumbar. Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Den totala systemiska exponeringen för intravenöst palonosetron ökade med cirka 28 % hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiken för palonosetron eller netupitant har inte studerats hos försökspersoner med terminal njursjukdom som kräver hemodialys och inga data på effekt eller säkerhet för fosnetupitant och palonosetronhydroklorid i kombination finns tillgänglig för dessa patienter. Därför ska användning undvikas hos dessa patienter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5-8). Det finns begränsade data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 9$ ). Eftersom användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan vara förknippad med ökad exponering för netupitant ska detta läkemedel användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Akynzeo pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning hos barn (1 månad till och med 17 år gamla) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringsätt

Detta läkemedel ska administreras intravenöst. Intravenös administrering ska företrädesvis ske via intravenös infusion under 30 minuter (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Förstoppning

Eftersom palonosetron kan förlänga passagetiden genom tjocktarmen ska patienter som tidigare har haft förstoppning eller visat tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering (se avsnitt 4.8).

### Serotoninsyndrom

Det har förekommit rapporter om serotoninsyndrom vid användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI] och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare [SNRI]). Lämplig observation av patienter med avseende på serotoninsyndromsliknande symtom rekommenderas (se avsnitt 4.8).

## QT-förlängning

En EKG-studie genomfördes på vuxna manliga och kvinnliga friska frivilliga försökspersoner med oralt netupitant 200 mg eller 600 mg som gavs i kombination med oralt palonosetron 0,5 mg respektive 1,5 mg. Studien visade inga kliniskt viktiga effekter på EKG-parametrar: den största punktuppskattningen av det placebo- och baslinjekorrigerade QTc-intervallet var 7,0 ms (ensidig övre 95 % konfidensgräns 8,8 ms), som observerades 16 timmar efter de administrerade supratherapeutiska doserna (600 mg netupitant och 1,5 mg palonosetron). Den övre 95-procentiga konfidensgränsen för punktuppskattningarna av placebo- och baslinjekorrigerat QTcI låg konstant inom 10 ms vid alla tidpunkter över två dagar efter administrering av studieläkemedlet.

Eftersom netupitant och palonosetronhydroklorid i kombination innehåller en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist ska försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av läkemedel som ökar QT-intervallet eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med personlig eller familjär anamnes med QT-förlängning, elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmi, retledningsrubbingar och patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi ska korrigeras före administrering.

Detta läkemedel ska inte användas för att förebygga illamående och kräkningar dagarna efter kemoterapi förutom i samband med en ny kemoterapiadministrering.

Det ska inte användas för att behandla illamående och kräkningar efter kemoterapi.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom begränsade data finns tillgängliga för dessa patienter.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.5).

### Kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4

Netupitant är en måttlig hämmare av CYP3A4 och kan öka exponeringen av kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4, t.ex. docetaxel (se avsnitt 4.5). Därför ska patienter övervakas med avseende på ökad toxicitet hos kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4, inklusive irinotekan. Dessutom kan netupitant även påverka effekten av kemoterapeutiska medel som behöver aktivering genom CYP3A4-metabolism.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller cirka 24,8 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,24 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

Vid rekonstitution och spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, innehåller den slutliga lösningen cirka 202 mg natrium per dos, vilket motsvarar 10,1 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetisk interaktion

När det administreras intravenöst omvandlas fosnetupitant snabbt till netupitant. Interaktioner med andra läkemedel efter administrering av intravenöst fosnetupitant uppträder sannolikt tillsammans med aktiva substanser som interagerar med oralt netupitant. Nedanstående information har framkommit i studier som utförts på oralt netupitant och studier utförda på intravenöst fosnetupitant.

Hos människa elimineras netupitant huvudsakligen genom levermetabolism medierad av CYP3A4 med marginell renal utsöndring. Vid en dos på 300 mg hos människa är netupitant substrat till och måttlig hämmare av CYP3A4. Palonosetron elimineras från kroppen genom både renal utsöndring och metabolism, den senare medierad via flera CYP-enzym. Palonosetron metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6 med mindre bidrag från CYP3A4- och CYP1A2-isoenzym. Baserat på *in vitro*-studier hämmar eller inducerar palonosetron inte cytokrom P450-isoenzym vid kliniskt relevanta koncentrationer.

#### Interaktion mellan oralt netupitant och oralt palonosetron

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan oralt netupitant och oralt palonosetron.

#### Interaktion med CYP3A4-substrat

##### *Dexametason*

Samtidig administrering av en oral engångsdos på 300 mg netupitant eller en intravenös engångsdos på 235 mg fosnetupitant och en dexametasonregim (20 mg dag 1, följt av 8 mg två gånger dagligen från dag 2 till dag 4) ökade signifikant exponeringen för dexametason på ett tids- och dosberoende sätt.  $AUC_{84-\infty}$  (dag 4) för dexametason ökade 2,4 gånger vid samtidig administrering av 300 mg netupitant eller 235 mg fosnetupitant. Den farmakokinetiska profilen för netupitant var oförändrad när det administrerades i kombination med dexametason.

Den orala dexametasondosen ska i sig reduceras med cirka 50 % när det administreras samtidigt med fosnetupitant och palonosetronhydroklorid i kombination (se avsnitt 4.2).

##### *Kemoterapeutiska läkemedel (docetaxel, etoposid, cyklofosamid)*

Exponeringen för docetaxel och etoposid ökade 37 % respektive 21 % när de administrerades samtidigt med netupitant/palonosetronkapslar. Ingen konsekvent effekt sågs med cyklofosamid efter samtidig administrering med netupitant.

##### *Orala preventivmedel*

Netupitant/palonosetronkapslar tillsammans med en engångsdos på 60 µg etinylestradiol och 300 µg levonorgestrel hade ingen signifikant effekt på AUC för etinylestradiol och ökade AUC för levonorgestrel 1,4 gånger; kliniska effekter på effektiviteten av hormonella preventivmedel är osannolikt. Inga relevanta förändringar av farmakokinetiken för netupitant och palonosetron observerades.

##### *Erytromycin och midazolam*

Exponeringen för erytromycin och midazolam ökade cirka 1,3 respektive 2,4 gånger när vart och ett administrerades samtidigt med oralt administrerat netupitant. Dessa effekter ansågs inte vara kliniskt viktiga. Den farmakokinetiska profilen för netupitant påverkades inte av samtidig administrering av varken midazolam eller erytromycin. De potentiella effekterna av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ska beaktas vid samtidig administrering av dessa aktiva substanser med netupitant och palonosetronhydroklorid i kombination.

#### Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Det har förekommit rapporter om serotonin syndrom efter samtidig användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram och SNRI såsom venlafaxin eller duloxetin) (se avsnitt 4.4).

#### Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för Akynzeo

Netupitant metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4; därför kan samtidig administrering med läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4-aktivitet påverka plasmakoncentrationerna av

netupitant. Därför ska samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) ske med försiktighet och samtidig administrering med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska undvikas. Detta läkemedel ska dessutom användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin.

#### Effekt av ketokonazol och rifampicin

Administrering av CYP3A4-hämmaren ketokonazol tillsammans med oralt administrerade netupitant/palonosetronkapslar ökade AUC för netupitant 1,8 gånger och  $C_{max}$  1,3 gånger jämfört med administrering av enbart Akynzeo. Samtidig administrering av ketokonazol påverkade inte farmakokinetiken för palonosetron.

Administrering av CYP3A4-induceraren rifampicin tillsammans med enbart oralt administrerat Akynzeo minskade AUC för netupitant 5,2 gånger och  $C_{max}$  2,6 gånger. Samtidig administrering av rifampicin påverkade inte farmakokinetiken för palonosetron. Därför ska samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) ske med försiktighet och samtidig administrering med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska undvikas.

#### Övriga interaktioner

Netupitant/palonosetronpulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning interagerar sannolikt inte med läkemedel som är P-gp-substrat. Netupitant är inte substrat för P-gp. När netupitant administrerades dag 8 i en 12-dagarsregim med digoxin observerades inga förändringar av farmakokinetiken för digoxin.

Det är osannolikt att fosnetupitant, netupitant och dess metaboliter hämmar effluxtransportören BCRP och om det sker har det ringa klinisk relevans.

*In vitro*-data visar att fosnetupitant hämmar UGT2B7/UGT2B15 och netupitant hämmar UGT2B7, men storleken av en sådan effekt vid klinisk användning är inte fastställd. Försiktighet rekommenderas därför när netupitant och fosnetupitant kombineras med ett oralt substrat för detta enzym (t.ex. zidovudin, valproinsyra, morfin).

*In vitro*-data tyder på att netupitant hämmar utflödet av transportören BCRP. Den kliniska relevansen av denna effekt är inte fastställd.

*In vitro*-data visar att netupitant är en P-gp-hämmare. I en studie som genomförts på friska frivilliga försökspersoner påverkar inte netupitant exponeringen av digoxin, ett P-gp-substrat, medan det ökar dess  $C_{max}$  1,09 gånger [90 % KI 0,9-1,31]. Det är inte uteslutet att denna effekt kan vara mer uttalad, och då kliniskt relevant, hos cancerpatienter, särskilt hos dem som har onormal njurfunktion. Därför rekommenderas försiktighet när netupitant kombineras med digoxin eller med andra P-gp-substrat såsom dabigatran eller kolchicin.

#### Farmakodynamisk interaktion

Akynzeo innehåller en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist, palonosetron, som kan öka QT-intervall. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig användning av läkemedel som ökar QT-intervall, inklusive men inte begränsat till: levofloxacin, amytriptylin, alfuzosin, azytromicin, arseniktrioxid (se avsnitt 4.4).

Försiktighet rekommenderas också om fosnetupitant/palonosetron ges samtidigt med läkemedel som man vet inducerar hypokalemi, såsom ampicillin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazider, eller läkemedel som är kända för att framkalla bradykardi, såsom betablockerare, verapamil, diltiazem, digitalis och antiarytmika.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska inte vara gravida eller bli gravida under behandling med fosnetupitant/palonosetronpulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Ett graviditetstest bör utföras på alla premenopausala kvinnor före behandling. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till en månad efter avslutad behandling.

### Graviditet

#### *Fosnetupitant*

Det finns inga data från användningen av fosnetupitant eller netupitant hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogen effekt hos kanin utan säkerhetsmarginal (se avsnitt 5.3).

#### *Palonosetron*

Det finns inga data från användningen av palonosetron hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av palonosetron (se avsnitt 5.3).

Akynzeo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Det är okänt om palonosetron eller netupitant utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Akynzeo ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel och i 1 månad efter sista dosen.

### Fertilitet

#### *Fosnetupitant*

Ingen effekt på fertilitet har observerats i djurstudier.

#### *Palonosetron*

Degeneration av sädesproducerande epitel har observerats i studie på råttor (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Akynzeo har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom läkemedlet kan orsaka yrsel, dåsighet eller trötthet ska patienterna inte framföra fordon eller använda maskiner om sådana symtom förekommer.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vanliga biverkningar som rapporterades med Akynzeo var huvudvärk (3,6 %), förstoppning (3,0 %) och trötthet (1,2 %). Ingen av dessa biverkningar var allvarlig.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens.

Följande konvention har använts för klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 1: Biverkningar**

| <b>Organsystem</b>                             | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>                  | <b>Sällsynta</b>                      |
|--|----------------|--|---------------------------------------|
| <i>Infektioner och infestationer</i>           |                |  | Cystit                                |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>                 |                | Neutropeni                             | Leukopeni                             |
|  |                | Leukocytos                             | Lymfocytos                            |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                |                | Minskad aptit                          | Hypokalemi                            |
| <i>Psykiska störningar</i>                     |                | Sömlöshet                              | Akut psykos                           |
|  |                |  | Humörsvängningar                      |
|  |                |  | Sömnrubbingar                         |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>      | Huvudvärk      | Yrsel                                  | Hypestesi                             |
|  |                |  | Somnolens                             |
| <i>Ögon</i>                                    |                |  | Konjunktivit                          |
|  |                |  | Dimsyn                                |
| <i>Öron och balansorgan</i>                    |                | Svindel                                | Tinnitus                              |
| <i>Hjärtat</i>                                 |                | Atrioventrikulärblock av första graden | Arytmi                                |
|  |                | Kardiomyopati                          | Atrioventrikulärblock av andra graden |
|  |                | Retledningsrubbing                     | Grenblock vänster                     |
|  |                | Takykardi                              | Grenblock höger                       |
|  |                |  | Mitralisklaffinsufficiens             |
|  |                |  | Myokardischemi                        |
|  |                |  | Ventrikulär extrasystole              |
| <i>Blodkärl</i>                                |                | Hypertoni                              | Blodvallningar                        |
|  |                |  | Hypotoni                              |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |                | Hicka                                  |                                       |
| <i>Magtarmkanalen</i>                          | Förstoppning   | Utspänd buk                            | Muntorrhet                            |
|  |                | Buksmärta                              | Dysfagi                               |
|  |                | Diarré                                 | Eruktion                              |
|  |                | Dyspepsi                               | Hemorroider                           |
|  |                | Flatulens                              | Tungbeläggning                        |
|  |                | Illamående                             | Kräkning                              |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                 |                | Alopeci                                | Erytem                                |
|  |                | Urtikaria                              | Klåda                                 |
|  |                |  | Hudutslag                             |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>   |                |  | Ryggsmärta                            |
|  |                |  | Smärta i extremiteter                 |

| Organsystem   | Vanliga  | Mindre vanliga                             | Sällsynta                                   |
|---|----------|--|---|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Trötthet | Asteni                                     | Värmekänsla                                 |
|   |          |  | Icke-kardiell bröstsmärta                   |
|   |          |  | Onormal läkemedelssmak                      |
| Undersökningar  |          | Förhöjda nivåer av levertransaminaser      | Förhöjd nivå av bilirubin i blod            |
|   |          | Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod  | Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blod    |
|   |          | Förhöjd nivå av kreatinin i blod           | Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas MB i blod |
|   |          | Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram | Förhöjt blodurea                            |
|   |          |  | Sänkning av ST-segment på elektrokardiogram |
|   |          |  | Onormalt ST-T-segment på elektrokardiogram  |
|   |          |  | Förhöjt myoglobin i blod                    |
|   |          |  | Förhöjt neutrofilantal                      |
|   |          |  | Förhöjd nivå av troponin                    |

Data efter marknadsintroduktion indikerar att biverkningsprofilen generellt sett liknar den som setts i kliniska studier.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Netupitant:*

Inga vanliga biverkningar kan tillskrivas netupitant, den nya komponenten i den fasta kombinationen.

##### *Palonosetron:*

Fall av förstoppning med fekal impaktion som krävde sjukhusvård har rapporterats i samband med behandling med palonosetron 0,75 mg.

Dessutom har svullna ögon, dyspné och myalgi rapporterats som biverkningar med oralt palonosetron, men inte observerats under utvecklingen av netupitant och palonosetronhydroklorid i kombination. Alla dessa biverkningar var mindre vanliga.

Mycket sällsynta fall av anafylaxi, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner och chock har rapporterats vid användning av intravenöst palonosetron efter marknadsintroduktion. Tecknen kan innefatta nässelfeber, klåda, angioödem, lågt blodtryck, svullnad i svalget, tryck över bröstet, dyspné, medvetlöshet.

Fall av serotoninsyndrom har rapporterats vid användning av enbart palonosetron. Tecknen kan innefatta tremor, agitation, svettning, myokloniska rörelser, hypertoni och feber.

Säkerhetsprofilen för Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionslösning var densamma som för Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Baserat på erfarenheterna från friska försökspersoner som exponerats för oralt netupitant 600 mg i kombination med palonosetron 1,50 mg är de potentiella akuta symtomen på överdos huvudvärk, yrsel, förstoppning, oro, palpitationer, eufori och smärta i benen. Vid överdosering ska läkemedlet sättas ut och allmänt stödjande behandling och övervakning ges. På grund av den antiemetiska effekten av netupitant och palonosetron kanske emes som induceras av läkemedel inte är effektiv. Inga dialysstudier har utförts. På grund av att palonosetron och netupitant har stor distributionsvolym är det dock osannolikt att dialys är en effektiv behandling vid överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5-HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister; ATC-kod: A04AA55

#### Verkningsmekanism

Netupitant är en selektiv antagonist till humana substans P/neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer.

Fosnetupitant är en prodrug till netupitant och när det ges intravenöst omvandlas det snabbt till netupitant (se avsnitt 5.2).

Palonosetron är en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist med hög bindningsaffinitet för denna receptor och liten eller ingen affinitet för andra receptorer. Kemoterapeutiska substanser orsakar illamående och kräkningar genom att stimulera frisättning av serotonin från enterokromaffinceller i tunntarmen. Serotonin aktiverar därefter 5-HT<sub>3</sub>-receptorer som finns på afferenta vagusfibrer så att kräkningsreflexen utlöses.

Fördröjd emes har varit förknippad med aktivering av takykininfamiljens neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer (vitt spridda i centrala och perifera nervsystemet) av substans P. Netupitant hämmar substans P-medierade svar, vilket visats i *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Netupitant visades passera blod-hjärnbarriären och hade en NK<sub>1</sub>-receptorbindningsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % och 76,0 % i striatum vid 6, 24, 48, 72 respektive 96 timmar efter administrering av 300 mg netupitant.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Oral administrering av Akynzeo i kombination med dexametason har visats förebygga akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen och måttligt emetogen kemoterapi vid cancer i två separata pivotala studier.

#### *Studie av högemetogen kemoterapi (HEC)*

I en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper av 694 patienter jämfördes effekt och säkerhet för engångsdoser av oralt netupitant i kombination med oralt palonosetron med en oral engångsdos av palonosetron hos cancerpatienter som fick en kemoterapiregim som inkluderade cisplatin (mediandos = 75 mg/m<sup>2</sup>). Effekten av Akynzeo utvärderades hos 135 patienter som fick en oral engångsdos (netupitant 300 mg och palonosetron 0,5 mg) och 136 patienter som fick enbart 0,5 mg oralt palonosetron.

Behandlingsregimer för armarna med Akynzeo och palonosetron 0,5 mg visas i tabell 2 nedan.

**Tabell 2: Oral antiemetisk behandlingsregim – HEC-studie**

| Behandlingsregim | Dag 1  | Dag 2 till 4                        |
|------------------|--|-------------------------------------|
| Akynzeo          | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg)<br>Dexametason 12 mg | Dexametason 8 mg en gång per dag    |
| Palonosetron     | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 20 mg                               | Dexametason 8 mg två gånger per dag |

Det primära effektmåttet var frekvens av fullständig respons (CR) (definierat som inga emetiska episoder, ingen akut insatt medicinering) inom 120 timmar (total fas) efter påbörjad administrering av högemetogen kemoterapi.

En sammanfattning av huvudresultaten från denna studie visas i tabell 3 nedan.

**Tabell 3: Andel patienter som fick cisplatinbaserad kemoterapi och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas**

|                              | Akynzeo<br>n=135<br>% | Palonosetron<br>0,5 mg<br>n=136<br>% | p-värde |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------|
| Primärt effektmått           |                       |                                      |         |
| Fullständig respons          |                       |                                      |         |
| Total fas <sup>§</sup>       | 89,6                  | 76,5                                 | 0,004   |
| Viktiga sekundära effektmått |                       |                                      |         |
| Fullständig respons          |                       |                                      |         |
| Akut fas <sup>‡</sup>        | 98,5                  | 89,7                                 | 0,007   |
| Fördröjd fas <sup>†</sup>    | 90,4                  | 80,1                                 | 0,018   |
| Ingen emes                   |                       |                                      |         |
| Akut fas                     | 98,5                  | 89,7                                 | 0,007   |
| Fördröjd fas                 | 91,9                  | 80,1                                 | 0,006   |
| Total fas                    | 91,1                  | 76,5                                 | 0,001   |
| Inget signifikant illamående |                       |                                      |         |
| Akut fas                     | 98,5                  | 93,4                                 | 0,050   |
| Fördröjd fas                 | 90,4                  | 80,9                                 | 0,004   |
| Total fas                    | 89,6                  | 79,4                                 | 0,021   |

<sup>‡</sup>Akut fas: 0 till 24 timmar efter cisplatinbehandling.

<sup>†</sup>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

<sup>§</sup>Totalt: 0 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

#### *Studie av måttligt emetogen kemoterapi (MEC)*

I en randomiserad, parallell, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie av överlägsenhet (superiority) jämfördes säkerhet och effekt av en oral engångsdos av Akynzeo med en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron hos cancerpatienter som planerats få den första cykeln av en antracyklin- och cyklofosfamidregim för behandling av en solid, malign tumör. Vid tidpunkten för studien ansågs antracyklin- och cyklofosfamidinnehållande kemoterapiregimer vara måttligt emetogena. Ny vägledning har uppdaterat dessa regimer till högemetogena. Alla patienter fick en oral engångsdos av dexametason.

**Tabell 4: Oral antiemetisk behandlingsregim – MEC-studie**

| Behandlingsregim | Dag 1   | Dag 2 till 3                 |
|------------------|---|------------------------------|
| Akynzeo          | Akynzeo Netupitant 300 mg<br>Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 12 mg | Ingen antiemetisk behandling |
| Palonosetron     | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 20 mg                              | Ingen antiemetisk behandling |

Efter att cykel 1 avslutats kunde patienterna välja att delta i en förlängning med flera cykler och få samma behandling som de tilldelats i cykel 1. Det fanns ingen förspecifierad gräns för antalet upprepade, på varandra följande cykler för någon patient. Totalt 1 450 patienter (Akynzeo n=725; palonosetron n=725) fick studieläkemedel. Av dessa fullföljde 1 438 patienter (98,8 %) cykel 1 och 1 286 patienter (88,4 %) fortsatte behandling i förlängningen med flera cykler. Totalt 907 patienter (62,3 %) fullföljde förlängningen med flera cykler upp till maximalt åtta behandlingscykler. Totalt 724 patienter (99,9 %) behandlades med cyklofosamid. Alla patienter behandlades dessutom med antingen doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primära effektmåttet var CR-frekvensen i den fördröjda fasen 25-120 timmar efter påbörjad administrering av kemoterapi.

En sammanfattning av huvudresultaten från denna studie visas i tabell 5 nedan.

**Tabell 5: Andel patienter som fick kemoterapi med antracyclin och cyklofosamid och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas – cykel 1**

|  | Akynzeo<br>n=724<br>% | Palonosetron<br>0,5 mg<br>n=725<br>% | p-värde* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|----------|
| <b>Primärt effektmått</b>                        |                       |                                      |          |
| Fullständig respons<br>Fördröjd fas <sup>†</sup> | 76,9                  | 69,5                                 | 0,001    |
| <b>Viktiga sekundära effektmått</b>              |                       |                                      |          |
| Fullständig respons<br>Akut fas <sup>‡</sup>     | 88,4                  | 85,0                                 | 0,047    |
| Total fas <sup>§</sup>                           | 74,3                  | 66,6                                 | 0,001    |
| Ingen emes<br>Akut fas                           | 90,9                  | 87,3                                 | 0,025    |
| Fördröjd fas                                     | 81,8                  | 75,6                                 | 0,004    |
| Total fas  | 79,8                  | 72,1                                 | <0,001   |
| Inget signifikant illamående<br>Akut fas         | 87,3                  | 87,9                                 | n.s.     |
| Fördröjd fas                                     | 76,9                  | 71,3                                 | 0,014    |
| Total fas  | 74,6                  | 69,1                                 | 0,020    |

\*p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifierat efter åldersklass och region.

<sup>‡</sup>Akut fas: 0 till 24 timmar efter antracyclin- och cyklofosamidregim

<sup>†</sup>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter antracyclin- och cyklofosamidregim

<sup>§</sup>Totalt: 0 till 120 timmar efter antracyclin- och cyklofosamidregim

Patienterna fortsatte i förlängningen med flera cykler i upp till sju ytterligare cykler av kemoterapi. Antiemetisk effekt av Akynzeo kvarstod under upprepade cykler för de patienter som fortsatte i var och en av de multipla cyklerna.

Effekten av illamående och kräkningar på patienternas dagliga liv utvärderades med hjälp av FLIE (Functional Living Index–Emesis). Andelen patienter med totalt ingen effekt på dagligt liv var 6,3 % högre (p-värde=0,005) i Akynzeo-gruppen (78,5 %) än i palonosetron-gruppen (72,1 %).

#### *Säkerhetsstudie med flera cykler hos patienter som fick antingen högemetogen kemoterapi eller måttligt emetogen kemoterapi*

I en separat studie randomiserades totalt 413 patienter som genomgick initiala och upprepade kemoterapicykler (omfattande regimer med karboplatin, cisplatin, oxaliplatin och doxorubicin) till att få antingen Akynzeo (n=309) eller aprepitant och palonosetron (n=104). Säkerhet och effekt kvarstod under alla cykler.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Akynzeo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för profylax av kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar, enligt PIP-beslut för godkänd indikation. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

#### *Netupitant*

Det finns inga data avseende absolut biotillgänglighet hos människa för netupitant; baserat på data från två studier med intravenöst netupitant uppskattades biotillgängligheten hos människa vara större än 60 %.

I studier med orala engångsdoser var netupitant mätbart i plasma mellan 15 minuter och 3 timmar efter dosering. Plasmakoncentrationerna följde första ordningens absorption och uppnådde  $C_{max}$  på cirka 5 timmar. Det skedde en mer än dosproportionell ökning av  $C_{max}$ - och AUC-parametrarna vid doser från 10 mg till 300 mg.

Hos 82 friska försökspersoner som fick en oral engångsdos på 300 mg netupitant var den maximala plasmakoncentrationen av netupitant ( $C_{max}$ )  $486 \pm 268$  ng/ml (medelvärde  $\pm$  SD), mediantiden till maximal koncentration ( $T_{max}$ ) var 5,25 timmar och AUC var  $15\,032 \pm 6\,858$  h.ng/ml. I en poolad analys hade kvinnor högre netupitant-exponering jämfört med män;  $C_{max}$  ökade 1,31 gånger, AUC ökade 1,02 gånger och halveringstiden ökade 1,36 gånger.

AUC<sub>0-∞</sub> och  $C_{max}$  för netupitant ökade 1,1 gånger respektive 1,2 gånger efter en fettrik måltid.

#### *Fosnetupitant*

Efter en engångsdos Akynzeo, administrerad som en 30-minuters infusion till friska försökspersoner och till cancerpatienter, uppnådde fosnetupitant  $C_{max}$  i slutet av infusionen med en skenbar terminal halveringstid på mindre än 1 timme. 30 minuter efter avslutad infusion minskade fosnetupitantkoncentrationen till mindre än 1 % av  $C_{max}$ -värdet. Farmakokinetiska parametrar för netupitant och palonosetron var desamma som dem som observerats efter Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar.

**Tabell 6: PK-parametrar (medel och CV%) efter en engångsdos Akynzeo pulver till koncentrat till infusionslösning till friska frivilliga och till cancerpatienter**

|                   |              | Fosnetupitant  | Netupitant    | Palonosetron <sup>2</sup> |
|-------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------------|
| $C_{max}$ (ng/ml) | Friska friv. | 6 431 (14)     | 841 (21)      | 2,1 (61)                  |
|                   | Patienter    | 3 478 (45)     | 590 (28)      | 0,8 (35)                  |
| $t_{max}^1$ (h)   | Friska friv. | 0,5 (0,25–0,5) | 0,5 (0,5–0,4) | 0,55                      |
|                   | Patienter    | 0,5 (0,5–0,6)  | 0,6 (0,5–4)   | 0,6 (0,5–6)               |
| AUC (ng*h/ml)     | Friska friv. | 2 938 (12)     | 13 854 (21)   | 35 (33)                   |
|                   | Patienter    | 1 401 (46)     | 15 588 (32)   | 36 (30)                   |

|                      |              |           |           |         |
|----------------------|--------------|-----------|-----------|---------|
| t <sub>1/2</sub> (h) | Friska friv. | 0,96 (57) | 36,1 (19) | 43 (32) |
|                      | Patienter    | 0,75 (54) | 144 (50)  | 58 (47) |

<sup>1</sup> median (min-max); <sup>2</sup> intravenös bolus till friska frivilliga

C<sub>max</sub> och AUC för fosnetupitant var lägre hos patienter än hos friska frivilliga, trots att den systemiska exponeringen för netupitant var jämförbar.

Hos friska frivilliga sågs en dosproportionell ökning av den systemiska exponeringen för fosnetupitant vid dosökning av fosnetupitant från 17,6 till 353 mg.

### Palonosetron

Efter oral administrering absorberas palonosetron väl och dess absoluta biotillgänglighet uppnår 97 %. Efter orala engångsdoser med buffrad lösning var de genomsnittliga maximala koncentrationerna av palonosetron (C<sub>max</sub>) och ytan under koncentration-tidskurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) dosproportionella i dosområdet 3,0 till 80 mikrogram/kg hos friska försökspersoner.

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron var den maximala plasmakoncentrationen (C<sub>max</sub>) 0,81 ± 1,66 ng/ml (medelvärde ± SD) och tiden till maximal koncentration (T<sub>max</sub>) var 5,1 ± 1,7 timmar. Hos kvinnliga försökspersoner (n=18) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig C<sub>max</sub> 26 % högre än hos manliga försökspersoner (n=18). Hos 12 cancerpatienter som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron en timme före kemoterapi var C<sub>max</sub> 0,93 ± 0,34 ng/ml och T<sub>max</sub> var 5,1 ± 5,9 timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner. En fettrik måltid påverkade inte C<sub>max</sub> och AUC för oralt palonosetron.

### Distribution

#### Netupitant

Efter administrering av en engångsdos på 300 mg hos cancerpatienter karakteriserades fördelningen av netupitant av en två-kompartimentmodell med en uppskattad mediantid för systemisk clearance på 20,5 liter/timme och en stor distributionsvolym i centralt kompartiment (486 liter).

Plasmaproteinbindningen av netupitant och dess två huvudmetaboliter M1 och M3 hos människa är >99 % vid koncentrationer från 10 till 1 500 ng/ml. När det gäller den tredje huvudmetaboliten, M2, är >97 % bundet till plasmaproteiner.

#### Fosnetupitant

Distributionsvolymen (V<sub>z</sub>) för fosnetupitant, genomsnittsvärde ± SD, hos friska frivilliga och hos patienter var 124 ± 76 l respektive 296 ± 535 l. Plasmaproteinbindningen i human plasma var för fosnetupitant 92 % vid 1 mikromolar och 95 % vid 10 mikromolar. Den fria fraktionen låg i området 5 till 8 %.

#### Palonosetron

Palonosetron har en distributionsvolym på cirka 8,3 ± 2,5 liter/kg. Cirka 62 % av palonosetron är bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

#### Netupitant

Tre metaboliter har detekterats i human plasma vid orala doser av netupitant på 30 mg och högre (desmetylderivatet, M1; N-oxidderivatet, M2; OH-metylderivatet, M3). Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP3A4 och, i mindre utsträckning, CYP2D6 och CYP2C9 är involverade i metabolismen av netupitant. Efter administrering av en oral engångsdos av netupitant på 300 mg varierade genomsnittliga kvoter för netupitant/radioaktivitet i plasma från 0,13 till 0,49 under 96 timmar efter dosering. Kvoterna var tidsberoende med värden som gradvis minskade efter 24 timmar efter dosering, vilket indikerar att netupitant metaboliseras snabbt. Genomsnittlig C<sub>max</sub> var cirka 11 %, 47 % och 16 % av moderssubstanten för M1, M2 respektive M3; M2 hade lägst AUC i förhållande till moderssubstanten (14 %) medan AUC för M1 och M3 var cirka 29 % respektive 33 % av moderssubstanten. Metaboliterna M1, M2 och M3 visades alla vara farmakologiskt aktiva i en farmakokinetisk djurmodell, medan M3 var mest potent och M2 minst aktiv.

### *Fosnetupitant*

Fosnetupitant omvandlas snabbt till netupitant *in vivo* genom metabol hydrolys. Hos patienter som fick Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning intravenöst, var netupitantexponeringen 17 gånger exponeringen för fosnetupitant, bestämt som AUC-kvot. Netupitants metaboliter M1, M2 och M3 skapades snabbt från frisatt netupitant. Hos patienterna var exponeringen för metabolit M1, M2 och M3 32 %, 21 % respektive 28 % av exponeringen för netupitant, bestämt som AUC-kvot. Median  $t_{max}$  för M1, M2 och M3 var 12, 2 respektive 12 timmar.

### *Palonosetron*

Palonosetron elimineras via flera vägar och cirka 50 % metaboliseras till två primära metaboliter: N-oxid-palonosetron och 6-S-hydroxi-palonosetron. Dessa metaboliter har vardera mindre än 1 % av 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP2D6 och, i mindre utsträckning, CYP3A4 och CYP1A2 är involverade i metabolismen av palonosetron. Kliniska farmakokinetiska parametrar är dock inte signifikant olika hos långsamma jämfört med snabba metaboliserare av CYP2D6-substrat.

### Eliminering

#### *Netupitant*

Efter administrering av en engångsdos av Akynzeo elimineras netupitant från kroppen på ett multiexponentiellt sätt med en genomsnittlig skenbar elimineringshalveringstid på 88 timmar hos cancerpatienter.

Njurclearance är inte en viktig elimineringsväg för netupitantrelaterade enheter. Den genomsnittliga fraktionen av en oral dos av netupitant som utsöndras oförändrad i urinen är mindre än 1 %; totalt 3,95 % och 70,7 % av den radioaktiva dosen återfanns i urin respektive feces.

Cirka hälften av den radioaktivitet som administrerades oralt som [14C]-netupitant återfanns i urin och feces inom 120 timmar efter dosering. Elimineringen via båda vägarna uppskattades vara fullständig vid dag 29-30 efter dosering.

#### *Fosnetupitant*

Efter administrering av intravenöst Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, minskade plasmakoncentrationen av fosnetupitant biexponentiellt. Trettio minuter efter infusionens slut var den genomsnittliga plasmakoncentrationen av fosnetupitant mindre än 1 % av  $C_{max}$ .

#### *Palonosetron*

Efter administrering av en oral engångsdos på 0,75 mg av [14C]-palonosetron till sex friska försökspersoner utsöndrades 85 % till 93 % av den totala radioaktiviteten i urin och 5 % till 8 % eliminerades i feces. Den mängd oförändrat palonosetron som utsöndrades i urinen utgjorde cirka 40 % av den administrerade dosen. Hos friska försökspersoner som fick kapslar med 0,5 mg palonosetron var den terminala elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för palonosetron  $37 \pm 12$  timmar (medelvärde  $\pm$  SD) och hos cancerpatienter var  $t_{1/2}$   $48 \pm 19$  timmar. Efter en engångsdos på cirka 0,75 mg intravenöst palonosetron var total kroppsclearance för palonosetron hos friska försökspersoner  $160 \pm 35$  ml/h/kg (medelvärde  $\pm$  SD) och njurclearance var  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Särskilda populationer

#### Nedsatt leverfunktion

##### *Netupitant*

Maximala koncentrationer och total exponering av netupitant ökade hos försökspersoner med lindrigt (n=8), måttligt (n=8), och kraftigt (n=2) nedsatt leverfunktion jämfört med matchande friska försökspersoner, även om det förekom en uttalad individuell variation hos både försökspersoner med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Exponeringen för netupitant ( $C_{max}$ , AUC<sub>0-t</sub> och AUC<sub>0-∞</sub>) jämfört med matchande friska försökspersoner var 11 %, 28 % respektive 19 % högre hos försökspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion och 70 %, 88 % respektive 143 % högre hos

försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering är i sig inte nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns begränsade data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 9$ ).

#### *Palonosetron*

Nedsatt leverfunktion påverkar inte signifikant total kropps Clearance av palonosetron jämfört med friska försökspersoner. Även om den terminala elimineringshalveringstiden och den genomsnittliga systemiska exponeringen av palonosetron är ökad hos försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion, motiverar det inte dosreduktion.

Nedsatt njurfunktion

#### *Netupitant*

Det utfördes inga specifika studier för att utvärdera netupitant hos patienter med nedsatt njurfunktion. I ADME-studien utsöndrades mindre än 5 % av allt netupitantrelaterat material i urin och mindre än 1 % av netupitantdosen eliminerades oförändrad i urinen. Därför torde eventuell ackumulering av netupitant eller metaboliter efter en engångsdos vara försumbar. Dessutom visade den populationsfarmakokinetiska studien ingen korrelation mellan netupitants farmakokinetiska parametrar och markörer för nedsatt njurfunktion.

#### *Palonosetron*

Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Den totala systemiska exponeringen för intravenöst palonosetron ökade med cirka 28 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. I en populationsfarmakokinetisk studie hade patienter med reducerad kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) även reducerad palonosetronclearance, men denna reduktion torde inte resultera i en signifikant förändring av palonosetronexponering.

Därför kan Akynzeo administreras utan dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Varken netupitant eller palonosetron har utvärderats hos patienter med terminal njursjukdom.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Palonosetron

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Icke-kliniska studier indikerar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Palonosetron var förknippat med degeneration av sädesproducerande epitel hos råttor i en toxicitetsstudie efter upprepade orala doser i en månad. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 4.6). Palonosetron är inte mutagen. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 15 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoida, hypofys, pankreas och binjuremärg) och hudtumörer hos råttor men inte hos mus. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom läkemedlet är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dess fynd sakna klinisk relevans.

#### Netupitant och kombination med palonosetron

I toxikologiska studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Fosfolipidos (skummiga makrofager) har observerats vid administrering

av netupitant efter upprepad administrering hos råtta och hund. Effekterna var reversibla eller delvis reversibla efter återhämningsperioden. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd.

Icke-kliniska studier indikerar att netupitant och dess metaboliter och i kombination med palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Reproduktionsstudier på djur med netupitant tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitet, förlösning eller postnatal utveckling. En ökad incidens av positionella fostermissbildningar av extremiteter och tassar, sammanväxta bröstben och agenesi av accessorisk lunglob observerades efter daglig administrering av netupitant hos kanin vid 10 mg/kg/dag och högre under perioden för organogenes. I en dosfinnande pilotstudie på kanin observerades gomspalt, mikroftalmi och afaki hos fyra foster från en kull i den grupp som fick 30 mg/kg/dag. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Det finns inga data från djurstudier med netupitant avseende placentapassage och laktation. Netupitant är inte mutagen.

### Fosnetupitant

Daglig intravenös administrering av fosnetupitant till råtta (3 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel) under organogenesen ledde till fördröjd ossifiering av pubis. Inga effekter på embryofetal utveckling sågs vid daglig administrering av fosnetupitant till råtta i doser upp till 13 mg/kg (2 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel). På grund av den begränsade systemiska exponeringen för fosnetupitant hos dräktiga råttor är det inte möjligt att göra en AUC-baserad jämförelse av fosnetupitantexponeringen hos råtta och människa. Ökade resorptioner observerades vid daglig intravenös administrering av fosnetupitant i dosen 6 mg/kg/dag och mer hos kanin (9 gånger human AUC för fosnetupitant och 0,4 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel) under organogenesen. Inga effekter observerades på kanin vid 3 mg/kg/dag (5,4 gånger human AUC för fosnetupitant och 0,4 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel). Daglig intravenös administrering av 39 mg/kg fosnetupitant till råtta (3 gånger AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel) under organogenesen och laktationen ledde till lägre kroppsvikt hos avkomman vid födelse och mognad, och försenad fysisk utveckling (utveckling av öronmussla, ögonens öppnande, och preputialseparation). Dessa effekter hade samband med toxicitet hos moderdjuret (minskad kroppsvikt och födointag). Inga effekter sågs på avkomma eller hondjur vid 13 mg/kg/dag (2 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel).

### Fosnetupitant–palonosetron i kombination

Intravenös och intraarteriell administrering till kanin: Vad gäller kliniska tecken sågs endast mycket lindrigt till lindrigt erytem. Inga förändringar noterades vid mikroskopisk undersökning. Paravenös administrering (ej avsiktlig administreringsväg/felaktig administrering) till kanin: Vad gäller kliniska tecken sågs endast mycket lindrigt till lindrigt erytem och mycket lindrigt ödem. Mikroskopisk undersökning visade kronisk inflammation (från lätt till måttlig) och epidermal hyperplasi (från minimal till lätt).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol  
Dinatriumedetat (E386)  
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)  
Saltsyra (E507) (1M för pH-justering)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Akynzeo pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är inkompatibelt med alla lösningar som innehåller divalenta katjoner (t.ex.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), även Hartmans lösning/Ringers laktatlösning.

Akynzeo pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte infunderas samtidigt med eller blandat med andra intravenösa substanser, additiv eller läkemedel såvida inte kompatibilitet har demonstrerats. Om samma intravenösa slang används för flera infusioner i rad eller för flera olika läkemedel ska slangen spolas igenom före och efter infusionen av Akynzeo med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

## 6.3 Hållbarhet

5 år.

Efter beredning och spädning ska den färdiga lösningen ska förvaras vid högst 25 °C.

Produkten ska spädas omedelbart efter beredning. Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet efter beredning och spädning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas innehållande en engångsdos, med 20 mm gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Akynzeo måste beredas och spädas före administreringen.

### Beredning av Akynzeo

|        |  |
|--------|--|
| Steg 1 | Injiceras med aseptisk teknik 20 ml 5 % glukos för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning i injektionsflaskan. För att förhindra skumbildning ska lösningen tillsättas längs med injektionsflaskans vägg och inte sprutas ner. Snurra försiktigt på injektionsflaskan i 3 minuter. Pulvret ska vara helt löst innan lösningen späds ut i infusionspåsen. |
| Steg 2 | En injektionsflaska eller infusionspåse fylld med 30 ml 5 % glukos ska, med aseptisk teknik, göras i ordning för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.   |
| Steg 3 | Spädning ska utföras omedelbart efter ovanstående rekonstitution (enligt steg 1). Dra med aseptisk teknik upp hela mängden rekonstituerad lösning från AKYNZEO-flaskan och överför den till injektionsflaskan eller infusionspåsen som innehåller 30 ml 5 % glukos för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning för att få en total volym om 50 ml.        |
| Steg 4 | Injektionsflaskan/infusionspåsen ska försiktigt vändas upp och ner tills innehållet är helt löst.  |

|        |  |
|--------|--|
| Steg 5 | Innan den färdiga lösningen administreras måste den inspekteras avseende partiklar och missfärgning. Om partiklar och/eller missfärgning observeras ska injektionsflaskan/-påsen kasseras. |
|--------|--|

Akynzeo får inte rekonstitueras eller blandas med lösningar vars fysikaliska och kemiska kompatibilitet inte har fastställts (se avsnitt 6.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg l koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med 20 ml innehåller 235 mg fosnetupitant (som kloridhydroklorid), vilket motsvarar 197,5 mg netupitant, samt 0,25 mg palonosetron (som hydroklorid).  
1 ml koncentrat till lösning innehåller 11,75 mg fosnetupitant, motsvarande 9,87 mg netupitant och 0,0125 mg palonosetron.

Efter spädning innehåller 1 ml lösning 4,7 mg fosnetupitant, vilket motsvarar 3,95 mg netupitant och 0,005 mg palonosetron.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller cirka 24,4 mg natrium.  
Vid spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, innehåller den slutliga lösningen cirka 202 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till lätt gul lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akynzeo är avsett för vuxna för:

- profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer.
- profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är 235 mg/0,25 mg (innehållet i en utspädd injektionsflaska) administrerat som infusion under 30 minuter med början cirka 30 minuter före start av varje kemoterapicykel (se avsnitt 6.6).

I slutet av infusionen ska infusionsslangen spolas igenom med samma bärarlösning för att säkerställa att allt läkemedel administreras.

Den rekommenderade orala dosen av dexametason ska reduceras med cirka 50 % när det administreras tillsammans med fosnetupitant och palonosetronhydroklorid i kombination (se avsnitt 4.5 och administreringsschema i kliniska studier i avsnitt 5.1).

## Särskilda populationer

### *Äldre personer*

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Försiktighet ska iakttas när detta läkemedel används hos patienter över 75 år på grund av de aktiva substansernas långa halveringstid och den begränsade erfarenheten i denna population.

### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering anses inte vara nödvändig hos patienter med lindrigt till kraftigt nedsatt njurfunktion. Den renala utsöndringen av netupitant är försumbar. Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Den totala systemiska exponeringen för intravenöst palonosetron ökade med cirka 28 % hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiken för palonosetron eller netupitant har inte studerats hos försökspersoner med terminal njursjukdom som kräver hemodialys och inga data på effekt eller säkerhet för fosnetupitant och palonosetronhydroklorid i kombination finns tillgänglig för dessa patienter. Därför ska användning undvikas hos dessa patienter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5-8). Det finns begränsade data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 9$ ). Eftersom användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan vara förknippad med ökad exponering för netupitant ska detta läkemedel användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Akynzeo koncentrat till infusionsvätska, lösning hos barn (1 månad till och med 17 år gamla) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringsätt

Detta läkemedel ska administreras intravenöst. Intravenös administrering ska företrädesvis ske via intravenös infusion under 30 minuter (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Förstoppning

Eftersom palonosetron kan förlänga passagetiden genom tjocktarmen ska patienter som tidigare har haft förstoppning eller visat tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering (se avsnitt 4.8).

### Serotoninsyndrom

Det har förekommit rapporter om serotoninsyndrom vid användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI] och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare [SNRI]). Lämplig observation av patienter med avseende på serotoninsyndromsliknande symptom rekommenderas (se avsnitt 4.8).

## QT-förlängning

En EKG-studie genomfördes på vuxna manliga och kvinnliga friska frivilliga försökspersoner med oralt netupitant 200 mg eller 600 mg som gavs i kombination med oralt palonosetron 0,5 mg respektive 1,5 mg. Studien visade inga kliniskt viktiga effekter på EKG-parametrar: den största punktuppskattningen av det placebo- och baslinjekorrigerade QTc-intervallet var 7,0 ms (ensidig övre 95 % konfidensgräns 8,8 ms), som observerades 16 timmar efter de administrerade supratherapeutiska doserna (600 mg netupitant och 1,5 mg palonosetron). Den övre 95-procentiga konfidensgränsen för punktuppskattningarna av placebo- och baslinjekorrigerat QTcI låg konstant inom 10 ms vid alla tidpunkter över två dagar efter administrering av studieläkemedlet.

Eftersom netupitant och palonosetronhydroklorid i kombination innehåller en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist ska försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av läkemedel som ökar QT-intervallet eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med personlig eller familjär anamnes med QT-förlängning, elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmi, retledningsrubbnings och patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi ska korrigeras före administrering.

Detta läkemedel ska inte användas för att förebygga illamående och kräkningar dagarna efter kemoterapi förutom i samband med en ny kemoterapiadministrering.

Det ska inte användas för att behandla illamående och kräkningar efter kemoterapi.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom begränsade data finns tillgängliga för dessa patienter.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.5).

### Kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4

Netupitant är en måttlig hämmare av CYP3A4 och kan öka exponeringen av kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4, t.ex. docetaxel (se avsnitt 4.5). Därför ska patienter övervakas med avseende på ökad toxicitet hos kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4, inklusive irinotekan. Dessutom kan netupitant även påverka effekten av kemoterapeutiska medel som behöver aktivering genom CYP3A4-metabolism.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller cirka 24,4 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,22 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

Vid spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, innehåller den slutliga lösningen cirka 202 mg natrium per dos, vilket motsvarar 10,1 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetisk interaktion

När det administreras intravenöst omvandlas fosnetupitant snabbt till netupitant. Interaktioner med andra läkemedel efter administrering av intravenöst fosnetupitant uppträder sannolikt tillsammans med aktiva substanser som interagerar med oralt netupitant. Nedanstående information har framkommit i studier som utförts på oralt netupitant och studier utförda på intravenöst fosnetupitant.

Hos människa elimineras netupitant huvudsakligen genom levermetabolism medierad av CYP3A4 med marginell renal utsöndring. Vid en dos på 300 mg hos människa är netupitant substrat till och måttlig hämmare av CYP3A4. Palonosetron elimineras från kroppen genom både renal utsöndring och metabolism, den senare medierad via flera CYP-enzym. Palonosetron metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6 med mindre bidrag från CYP3A4- och CYP1A2-isoenzym. Baserat på *in vitro*-studier hämmar eller inducerar palonosetron inte cytokrom P450-isoenzym vid kliniskt relevanta koncentrationer.

#### Interaktion mellan oralt netupitant och oralt palonosetron

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan oralt netupitant och oralt palonosetron.

#### Interaktion med CYP3A4-substrat

##### *Dexametason*

Samtidig administrering av en oral engångsdos på 300 mg netupitant eller en intravenös engångsdos på 235 mg fosnetupitant och en dexametasonregim (20 mg dag 1, följt av 8 mg två gånger dagligen från dag 2 till dag 4) ökade signifikant exponeringen för dexametason på ett tids- och dosberoende sätt.  $AUC_{84-\infty}$  (dag 4) för dexametason ökade 2,4 gånger vid samtidig administrering av 300 mg netupitant eller 235 mg fosnetupitant. Den farmakokinetiska profilen för netupitant var oförändrad när det administrerades i kombination med dexametason.

Den orala dexametasondosen ska i sig reduceras med cirka 50 % när det administreras samtidigt med fosnetupitant och palonosetronhydroklorid i kombination (se avsnitt 4.2).

##### *Kemoterapeutiska läkemedel (docetaxel, etoposid, cyklofosamid)*

Exponeringen för docetaxel och etoposid ökade 37 % respektive 21 % när de administrerades samtidigt med netupitant/palonosetronkapslar. Ingen konsekvent effekt sågs med cyklofosamid efter samtidig administrering med netupitant.

##### *Orala preventivmedel*

Netupitant/palonosetronkapslar tillsammans med en engångsdos på 60 µg etinylestradiol och 300 µg levonorgestrel hade ingen signifikant effekt på AUC för etinylestradiol och ökade AUC för levonorgestrel 1,4 gånger; kliniska effekter på effektiviteten av hormonella preventivmedel är osannolikt. Inga relevanta förändringar av farmakokinetiken för netupitant och palonosetron observerades.

##### *Erytromycin och midazolam*

Exponeringen för erytromycin och midazolam ökade cirka 1,3 respektive 2,4 gånger när vart och ett administrerades samtidigt med oralt administrerat netupitant. Dessa effekter ansågs inte vara kliniskt viktiga. Den farmakokinetiska profilen för netupitant påverkades inte av samtidig administrering av varken midazolam eller erytromycin. De potentiella effekterna av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ska beaktas vid samtidig administrering av dessa aktiva substanser med netupitant och palonosetronhydroklorid i kombination.

#### Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Det har förekommit rapporter om serotonin syndrom efter samtidig användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram och SNRI såsom venlafaxin eller duloxetin) (se avsnitt 4.4).

#### Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för Akynzeo

Netupitant metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4; därför kan samtidig administrering med läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4-aktivitet påverka plasmakoncentrationerna av

netupitant. Därför ska samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) ske med försiktighet och samtidig administrering med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska undvikas. Detta läkemedel ska dessutom användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin.

#### Effekt av ketokonazol och rifampicin

Administrering av CYP3A4-hämmaren ketokonazol tillsammans med oralt administrerade netupitant/palonosetronkapslar ökade AUC för netupitant 1,8 gånger och  $C_{max}$  1,3 gånger jämfört med administrering av enbart Akynzeo. Samtidig administrering av ketokonazol påverkade inte farmakokinetiken för palonosetron.

Administrering av CYP3A4-induceraren rifampicin tillsammans med enbart oralt administrerat Akynzeo minskade AUC för netupitant 5,2 gånger och  $C_{max}$  2,6 gånger. Samtidig administrering av rifampicin påverkade inte farmakokinetiken för palonosetron. Därför ska samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) ske med försiktighet och samtidig administrering med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) ska undvikas.

#### Övriga interaktioner

Netupitant/palonosetron koncentrat till infusionsvätska, lösning interagerar sannolikt inte med läkemedel som är P-gp-substrat. Netupitant är inte substrat för P-gp. När netupitant administrerades dag 8 i en 12-dagarsregim med digoxin observerades inga förändringar av farmakokinetiken för digoxin.

Det är osannolikt att fosnetupitant, netupitant och dess metaboliter hämmar effluxtransportören BCRP och om det sker har det ringa klinisk relevans.

*In vitro*-data visar att fosnetupitant hämmar UGT2B7/UGT2B15 och netupitant hämmar UGT2B7, men storleken av en sådan effekt vid klinisk användning är inte fastställd. Försiktighet rekommenderas därför när netupitant och fosnetupitant kombineras med ett oralt substrat för detta enzym (t.ex. zidovudin, valproinsyra, morfin).

*In vitro*-data tyder på att netupitant hämmar utflödet av transportören BCRP. Den kliniska relevansen av denna effekt är inte fastställd.

*In vitro*-data visar att netupitant är en P-gp-hämmare. I en studie som genomförts på friska frivilliga försökspersoner påverkar inte netupitant exponeringen av digoxin, ett P-gp-substrat, medan det ökar dess  $C_{max}$  1,09 gånger [90 % KI 0,9-1,31]. Det är inte uteslutet att denna effekt kan vara mer uttalad, och då kliniskt relevant, hos cancerpatienter, särskilt hos dem som har onormal njurfunktion. Därför rekommenderas försiktighet när netupitant kombineras med digoxin eller med andra P-gp-substrat såsom dabigatran eller kolchicin.

#### Farmakodynamisk interaktion

Akynzeo innehåller en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist, palonosetron, som kan öka QT-intervallet. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig användning av läkemedel som ökar QT-intervallet, inklusive men inte begränsat till: levofloxacin, amytriptylin, alfuzosin, azytromicin, arseniktrioxid (se avsnitt 4.4).

Försiktighet rekommenderas också om fosnetupitant/palonosetron ges samtidigt med läkemedel som man vet inducerar hypokalemi, såsom ampicillin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazider, eller läkemedel som är kända för att framkalla bradykardi, såsom betablockerare, verapamil, diltiazem, digitalis och antiarytmika.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska inte vara gravida eller bli gravida under behandling med fosnetupitant/palonosetron koncentrat till infusionsvätska, lösning. Ett graviditetstest bör utföras på alla premenopausala kvinnor före behandling. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till en månad efter avslutad behandling.

### Graviditet

#### *Fosnetupitant*

Det finns inga data från användningen av fosnetupitant eller netupitant hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogen effekt hos kanin utan säkerhetsmarginal (se avsnitt 5.3).

#### *Palonosetron*

Det finns inga data från användningen av palonosetron hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av palonosetron (se avsnitt 5.3).

Akynzeo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Det är okänt om palonosetron eller netupitant utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Akynzeo ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel och i 1 månad efter sista dosen.

### Fertilitet

#### *Fosnetupitant*

Ingen effekt på fertilitet har observerats i djurstudier.

#### *Palonosetron*

Degeneration av sädesproducerande epitel har observerats i studie på råttor (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Akynzeo har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom läkemedlet kan orsaka yrsel, dåsighet eller trötthet ska patienterna inte framföra fordon eller använda maskiner om sådana symtom förekommer.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vanliga biverkningar som rapporterades med Akynzeo var huvudvärk (3,6 %), förstoppning (3,0 %) och trötthet (1,2 %). Ingen av dessa biverkningar var allvarlig.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens.

Följande konvention har använts för klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 1: Biverkningar**

| <b>Organsystem</b>                             | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>                  | <b>Sällsynta</b>                      |
|--|----------------|--|---------------------------------------|
| <i>Infektioner och infestationer</i>           |                |  | Cystit                                |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>                 |                | Neutropeni                             | Leukopeni                             |
|  |                | Leukocytos                             | Lymfocytos                            |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                |                | Minskad aptit                          | Hypokalemi                            |
| <i>Psykiska störningar</i>                     |                | Sömlöshet                              | Akut psykos                           |
|  |                |  | Humörsvägningar                       |
|  |                |  | Sömnrubbingar                         |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>      | Huvudvärk      | Yrsel                                  | Hypestesi                             |
|  |                |  | Somnolens                             |
| <i>Ögon</i>                                    |                |  | Konjunktivit                          |
|  |                |  | Dimsyn                                |
| <i>Öron och balansorgan</i>                    |                | Svindel                                | Tinnitus                              |
| <i>Hjärtat</i>                                 |                | Atrioventrikulärblock av första graden | Arytmi                                |
|  |                | Kardiomyopati                          | Atrioventrikulärblock av andra graden |
|  |                | Retledningsrubbing                     | Grenblock vänster                     |
|  |                | Takykardi                              | Grenblock höger                       |
|  |                |  | Mitralisklaffinsufficiens             |
|  |                |  | Myokardischemi                        |
|  |                |  | Ventrikulär extrasystole              |
| <i>Blodkärl</i>                                |                | Hypertoni                              | Blodvallningar                        |
|  |                |  | Hypotoni                              |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |                | Hicka                                  |                                       |
| <i>Magtarmkanalen</i>                          | Förstoppning   | Utspänd buk                            | Muntorrhet                            |
|  |                | Buksmärta                              | Dysfagi                               |
|  |                | Diarré                                 | Eruktion                              |
|  |                | Dyspepsi                               | Hemorroider                           |
|  |                | Flatulens                              | Tungbeläggning                        |
|  |                | Illamående                             | Kräkning                              |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                 |                | Alopeci                                | Erytem                                |
|  |                | Urtikaria                              | Klåda                                 |
|  |                |  | Hudutslag                             |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>   |                |  | Ryggsmärta                            |
|  |                |  | Smärta i extremiteter                 |

| Organsystem   | Vanliga  | Mindre vanliga                             | Sällsynta                                   |
|---|----------|--|---|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Trötthet | Asteni                                     | Värmekänsla                                 |
|   |          |  | Icke-kardiell bröstsmärta                   |
|   |          |  | Onormal läkemedelssmak                      |
| Undersökningar  |          | Förhöjda nivåer av levertransaminaser      | Förhöjd nivå av bilirubin i blod            |
|   |          | Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod  | Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blod    |
|   |          | Förhöjd nivå av kreatinin i blod           | Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas MB i blod |
|   |          | Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram | Förhöjt blodurea                            |
|   |          |  | Sänkning av ST-segment på elektrokardiogram |
|   |          |  | Onormalt ST-T-segment på elektrokardiogram  |
|   |          |  | Förhöjt myoglobin i blod                    |
|   |          |  | Förhöjt neutrofilantal                      |
|   |          |  | Förhöjd nivå av troponin                    |

Data efter marknadsintroduktion indikerar att biverkningsprofilen generellt sett liknar den som setts i kliniska studier.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Netupitant:*

Inga vanliga biverkningar kan tillskrivas netupitant, den nya komponenten i den fasta kombinationen.

##### *Palonosetron:*

Fall av förstoppning med fekal impaktion som krävde sjukhusvård har rapporterats i samband med behandling med palonosetron 0,75 mg.

Dessutom har svullna ögon, dyspné och myalgi rapporterats som biverkningar med oralt palonosetron, men inte observerats under utvecklingen av netupitant och palonosetronhydroklorid i kombination. Alla dessa biverkningar var mindre vanliga.

Mycket sällsynta fall av anafylaxi, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner och chock har rapporterats vid användning av intravenöst palonosetron efter marknadsintroduktion. Tecknen kan innefatta nässelfeber, klåda, angioödem, lågt blodtryck, svullnad i svalget, tryck över bröstet, dyspné, medvetlöshet.

Fall av serotonin syndrom har rapporterats vid användning av enbart palonosetron. Tecknen kan innefatta tremor, agitation, svettning, myokloniska rörelser, hypertoni och feber.

Säkerhetsprofilen för Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning var densamma som för Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Baserat på erfarenheterna från friska försökspersoner som exponerats för oralt netupitant 600 mg i kombination med palonosetron 1,50 mg är de potentiella akuta symtomen på överdos huvudvärk, yrsel, förstoppning, oro, palpitationer, eufori och smärta i benen. Vid överdosering ska läkemedlet sättas ut och allmänt stödjande behandling och övervakning ges. På grund av den antiemetiska effekten av netupitant och palonosetron kanske emes som induceras av läkemedel inte är effektiv. Inga dialysstudier har utförts. På grund av att palonosetron och netupitant har stor distributionsvolym är det dock osannolikt att dialys är en effektiv behandling vid överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister; ATC-kod: A04AA55

#### Verkningsmekanism

Netupitant är en selektiv antagonist till humana substans P/neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer.

Fosnetupitant är en prodrug till netupitant och när det ges intravenöst omvandlas det snabbt till netupitant (se avsnitt 5.2).

Palonosetron är en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist med hög bindningsaffinitet för denna receptor och liten eller ingen affinitet för andra receptorer. Kemoterapeutiska substanser orsakar illamående och kräkningar genom att stimulera frisättning av serotonin från enterokromaffinceller i tunntarmen. Serotonin aktiverar därefter 5-HT<sub>3</sub>-receptorer som finns på afferenta vagusfibrer så att kräkningsreflexen utlöses.

Fördröjd emes har varit förknippad med aktivering av takykininfamiljens neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer (vitt spridda i centrala och perifera nervsystemet) av substans P. Netupitant hämmar substans P-medierade svar, vilket visats i *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Netupitant visades passera blod-hjärnbarriären och hade en NK<sub>1</sub>-receptorbindningsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % och 76,0 % i striatum vid 6, 24, 48, 72 respektive 96 timmar efter administrering av 300 mg netupitant.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Oral administrering av Akynzeo i kombination med dexametason har visats förebygga akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen och måttligt emetogen kemoterapi vid cancer i två separata pivotala studier.

#### *Studie av högemetogen kemoterapi (HEC)*

I en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper av 694 patienter jämfördes effekt och säkerhet för engångsdoser av oralt netupitant i kombination med oralt palonosetron med en oral engångsdos av palonosetron hos cancerpatienter som fick en kemoterapiregim som inkluderade cisplatin (mediandos = 75 mg/m<sup>2</sup>). Effekten av Akynzeo utvärderades hos 135 patienter som fick en oral engångsdos (netupitant 300 mg och palonosetron 0,5 mg) och 136 patienter som fick enbart 0,5 mg oralt palonosetron.

Behandlingsregimer för armarna med Akynzeo och palonosetron 0,5 mg visas i tabell 2 nedan.

**Tabell 2: Oral antiemetisk behandlingsregim – HEC-studie**

| Behandlingsregim | Dag 1  | Dag 2 till 4                        |
|------------------|--|-------------------------------------|
| Akynzeo          | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg)<br>Dexametason 12 mg | Dexametason 8 mg en gång per dag    |
| Palonosetron     | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 20 mg                               | Dexametason 8 mg två gånger per dag |

Det primära effektmåttet var frekvens av fullständig respons (CR) (definierat som inga emetiska episoder, ingen akut insatt medicinering) inom 120 timmar (total fas) efter påbörjad administrering av högemetogen kemoterapi.

En sammanfattning av huvudresultaten från denna studie visas i tabell 3 nedan.

**Tabell 3: Andel patienter som fick cisplatinbaserad kemoterapi och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas**

|                              | Akynzeo<br>n=135<br>% | Palonosetron<br>0,5 mg<br>n=136<br>% | p-värde |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------|
| Primärt effektmått           |                       |                                      |         |
| Fullständig respons          |                       |                                      |         |
| Total fas <sup>§</sup>       | 89,6                  | 76,5                                 | 0,004   |
| Viktiga sekundära effektmått |                       |                                      |         |
| Fullständig respons          |                       |                                      |         |
| Akut fas <sup>‡</sup>        | 98,5                  | 89,7                                 | 0,007   |
| Fördröjd fas <sup>†</sup>    | 90,4                  | 80,1                                 | 0,018   |
| Ingen emes                   |                       |                                      |         |
| Akut fas                     | 98,5                  | 89,7                                 | 0,007   |
| Fördröjd fas                 | 91,9                  | 80,1                                 | 0,006   |
| Total fas                    | 91,1                  | 76,5                                 | 0,001   |
| Inget signifikant illamående |                       |                                      |         |
| Akut fas                     | 98,5                  | 93,4                                 | 0,050   |
| Fördröjd fas                 | 90,4                  | 80,9                                 | 0,004   |
| Total fas                    | 89,6                  | 79,4                                 | 0,021   |

<sup>‡</sup>Akut fas: 0 till 24 timmar efter cisplatinbehandling.

<sup>†</sup>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

<sup>§</sup>Totalt: 0 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

#### *Studie av måttligt emetogen kemoterapi (MEC)*

I en randomiserad, parallell, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie av överlägsenhet (superiority) jämfördes säkerhet och effekt av en oral engångsdos av Akynzeo med en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron hos cancerpatienter som planerats få den första cykeln av en antracyklin- och cyklofosfamidregim för behandling av en solid, malign tumör. Vid tidpunkten för studien ansågs antracyklin- och cyklofosfamidinnehållande kemoterapiregimer vara måttligt emetogena. Ny vägledning har uppdaterat dessa regimer till högemetogena. Alla patienter fick en oral engångsdos av dexametason.

**Tabell 4: Oral antiemetisk behandlingsregim – MEC-studie**

| Behandlingsregim | Dag 1   | Dag 2 till 3                 |
|------------------|---|------------------------------|
| Akynzeo          | Akynzeo Netupitant 300 mg<br>Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 12 mg | Ingen antiemetisk behandling |
| Palonosetron     | Palonosetron 0,5 mg<br>Dexametason 20 mg                              | Ingen antiemetisk behandling |

Efter att cykel 1 avslutats kunde patienterna välja att delta i en förlängning med flera cykler och få samma behandling som de tilldelats i cykel 1. Det fanns ingen förspecificerad gräns för antalet upprepade, på varandra följande cykler för någon patient. Totalt 1 450 patienter (Akynzeo n=725; palonosetron n=725) fick studieläkemedel. Av dessa fullföljde 1 438 patienter (98,8 %) cykel 1 och 1 286 patienter (88,4 %) fortsatte behandling i förlängningen med flera cykler. Totalt 907 patienter (62,3 %) fullföljde förlängningen med flera cykler upp till maximalt åtta behandlingscykler. Totalt 724 patienter (99,9 %) behandlades med cyklofosamid. Alla patienter behandlades dessutom med antingen doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primära effektmåttet var CR-frekvensen i den fördröjda fasen 25-120 timmar efter påbörjad administrering av kemoterapi.

En sammanfattning av huvudresultaten från denna studie visas i tabell 5 nedan.

**Tabell 5: Andel patienter som fick kemoterapi med antracyclin och cyklofosamid och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas – cykel 1**

|  | Akynzeo<br>n=724<br>% | Palonosetron<br>0,5 mg<br>n=725<br>% | p-värde* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|----------|
| <b>Primärt effektmått</b>                        |                       |                                      |          |
| Fullständig respons<br>Fördröjd fas <sup>†</sup> | 76,9                  | 69,5                                 | 0,001    |
| <b>Viktiga sekundära effektmått</b>              |                       |                                      |          |
| Fullständig respons<br>Akut fas <sup>‡</sup>     | 88,4                  | 85,0                                 | 0,047    |
| Total fas <sup>§</sup>                           | 74,3                  | 66,6                                 | 0,001    |
| Ingen emes<br>Akut fas                           | 90,9                  | 87,3                                 | 0,025    |
| Fördröjd fas                                     | 81,8                  | 75,6                                 | 0,004    |
| Total fas  | 79,8                  | 72,1                                 | <0,001   |
| Inget signifikant illamående<br>Akut fas         | 87,3                  | 87,9                                 | n.s.     |
| Fördröjd fas                                     | 76,9                  | 71,3                                 | 0,014    |
| Total fas  | 74,6                  | 69,1                                 | 0,020    |

\*p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifierat efter åldersklass och region.

<sup>‡</sup>Akut fas: 0 till 24 timmar efter antracyclin- och cyklofosamidregim

<sup>†</sup>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter antracyclin- och cyklofosamidregim

<sup>§</sup>Totalt: 0 till 120 timmar efter antracyclin- och cyklofosamidregim

Patienterna fortsatte i förlängningen med flera cykler i upp till sju ytterligare cykler av kemoterapi. Antiemetisk effekt av Akynzeo kvarstod under upprepade cykler för de patienter som fortsatte i var och en av de multipla cyklerna.

Effekten av illamående och kräkningar på patienternas dagliga liv utvärderades med hjälp av FLIE (Functional Living Index–Emesis). Andelen patienter med totalt ingen effekt på dagligt liv var 6,3 % högre (p-värde=0,005) i Akynzeo-gruppen (78,5 %) än i palonosetron-gruppen (72,1 %).

#### *Säkerhetsstudie med flera cykler hos patienter som fick antingen högemetogen kemoterapi eller måttligt emetogen kemoterapi*

I en separat studie randomiserades totalt 413 patienter som genomgick initiala och upprepade kemoterapicykler (omfattande regimer med karboplatin, cisplatin, oxaliplatin och doxorubicin) till att få antingen Akynzeo (n=309) eller aprepitant och palonosetron (n=104). Säkerhet och effekt kvarstod under alla cykler.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Akynzeo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för profylax av kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar, enligt PIP-beslut för godkänd indikation. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

#### *Netupitant*

Det finns inga data avseende absolut biotillgänglighet hos människa för netupitant; baserat på data från två studier med intravenöst netupitant uppskattades biotillgängligheten hos människa vara större än 60 %.

I studier med orala engångsdoser var netupitant mätbart i plasma mellan 15 minuter och 3 timmar efter dosering. Plasmakoncentrationerna följde första ordningens absorption och uppnådde  $C_{max}$  på cirka 5 timmar. Det skedde en mer än dosproportionell ökning av  $C_{max}$ - och AUC-parametrarna vid doser från 10 mg till 300 mg.

Hos 82 friska försökspersoner som fick en oral engångsdos på 300 mg netupitant var den maximala plasmakoncentrationen av netupitant ( $C_{max}$ )  $486 \pm 268$  ng/ml (medelvärde  $\pm$  SD), mediantiden till maximal koncentration ( $T_{max}$ ) var 5,25 timmar och AUC var  $15\,032 \pm 6\,858$  h.ng/ml. I en poolad analys hade kvinnor högre netupitant-exponering jämfört med män;  $C_{max}$  ökade 1,31 gånger, AUC ökade 1,02 gånger och halveringstiden ökade 1,36 gånger.

AUC<sub>0-∞</sub> och  $C_{max}$  för netupitant ökade 1,1 gånger respektive 1,2 gånger efter en fettrik måltid.

#### *Fosnetupitant*

Efter en engångsdos Akynzeo, administrerad som en 30-minuters infusion till friska försökspersoner och till cancerpatienter, uppnådde fosnetupitant  $C_{max}$  i slutet av infusionen med en skenbar terminal halveringstid på mindre än 1 timme. 30 minuter efter avslutad infusion minskade fosnetupitantkoncentrationen till mindre än 1 % av  $C_{max}$ -värdet. Farmakokinetiska parametrar för netupitant och palonosetron var desamma som dem som observerats efter Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar.

**Tabell 6: PK-parametrar (medel och CV%) efter en engångsdos Akynzeo koncentrat till infusionsvätska, lösning till friska frivilliga och till cancerpatienter**

|                   |              | Fosnetupitant  | Netupitant    | Palonosetron <sup>2</sup> |
|-------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------------|
| $C_{max}$ (ng/ml) | Friska friv. | 6 431 (14)     | 841 (21)      | 2,1 (61)                  |
|                   | Patienter    | 3 478 (45)     | 590 (28)      | 0,8 (35)                  |
| $t_{max}^1$ (h)   | Friska friv. | 0,5 (0,25–0,5) | 0,5 (0,5–0,4) | 0,55                      |
|                   | Patienter    | 0,5 (0,5–0,6)  | 0,6 (0,5–4)   | 0,6 (0,5–6)               |
| AUC (ng*h/ml)     | Friska friv. | 2 938 (12)     | 13 854 (21)   | 35 (33)                   |
|                   | Patienter    | 1 401 (46)     | 15 588 (32)   | 36 (30)                   |
| $t_{1/2}$ (h)     | Friska friv. | 0,96 (57)      | 36,1 (19)     | 43 (32)                   |

|  |           |           |          |         |
|--|-----------|-----------|----------|---------|
|  | Patienter | 0,75 (54) | 144 (50) | 58 (47) |
|--|-----------|-----------|----------|---------|

<sup>1</sup> median (min-max); <sup>2</sup> intravenös bolus till friska frivilliga

$C_{max}$  och AUC för fosnetupitant var lägre hos patienter än hos friska frivilliga, trots att den systemiska exponeringen för netupitant var jämförbar.

Hos friska frivilliga sågs en dosproportionell ökning av den systemiska exponeringen för fosnetupitant vid dosökning av fosnetupitant från 17,6 till 353 mg.

### *Palonosetron*

Efter oral administrering absorberas palonosetron väl och dess absoluta biotillgänglighet uppnår 97 %. Efter orala engångsdoser med buffrad lösning var de genomsnittliga maximala koncentrationerna av palonosetron ( $C_{max}$ ) och ytan under koncentration-tidskurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) dosproportionella i dosområdet 3,0 till 80 mikrogram/kg hos friska försökspersoner.

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron var den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ )  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (medelvärde  $\pm$  SD) och tiden till maximal koncentration ( $T_{max}$ ) var  $5,1 \pm 1,7$  timmar. Hos kvinnliga försökspersoner (n=18) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig  $C_{max}$  26 % högre än hos manliga försökspersoner (n=18). Hos 12 cancerpatienter som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron en timme före kemoterapi var  $C_{max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml och  $T_{max}$  var  $5,1 \pm 5,9$  timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner. En fettrik måltid påverkade inte  $C_{max}$  och AUC för oralt palonosetron.

### Distribution

#### *Netupitant*

Efter administrering av en engångsdos på 300 mg hos cancerpatienter karakteriserades fördelningen av netupitant av en två-kompartimentmodell med en uppskattad mediantid för systemisk clearance på 20,5 liter/timme och en stor distributionsvolym i centralt kompartiment (486 liter).

Plasmaproteinbindningen av netupitant och dess två huvudmetaboliter M1 och M3 hos människa är >99 % vid koncentrationer från 10 till 1 500 ng/ml. När det gäller den tredje huvudmetaboliten, M2, är >97 % bundet till plasmaproteiner.

#### *Fosnetupitant*

Distributionsvolymen ( $V_z$ ) för fosnetupitant, genomsnittsvärde  $\pm$  SD, hos friska frivilliga och hos patienter var  $124 \pm 76$  l respektive  $296 \pm 535$  l. Plasmaproteinbindningen i human plasma var för fosnetupitant 92 % vid 1 mikromolar och 95 % vid 10 mikromolar. Den fria fraktionen låg i området 5 till 8 %.

#### *Palonosetron*

Palonosetron har en distributionsvolym på cirka  $8,3 \pm 2,5$  liter/kg. Cirka 62 % av palonosetron är bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

#### *Netupitant*

Tre metaboliter har detekterats i human plasma vid orala doser av netupitant på 30 mg och högre (desmetylderivatet, M1; N-oxidderivatet, M2; OH-metylderivatet, M3). Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP3A4 och, i mindre utsträckning, CYP2D6 och CYP2C9 är involverade i metabolismen av netupitant. Efter administrering av en oral engångsdos av netupitant på 300 mg varierade genomsnittliga kvoter för netupitant/radioaktivitet i plasma från 0,13 till 0,49 under 96 timmar efter dosering. Kvoterna var tidsberoende med värden som gradvis minskade efter 24 timmar efter dosering, vilket indikerar att netupitant metaboliseras snabbt. Genomsnittlig  $C_{max}$  var cirka 11 %, 47 % och 16 % av modersubstansen för M1, M2 respektive M3; M2 hade lägst AUC i förhållande till modersubstansen (14 %) medan AUC för M1 och M3 var cirka 29 % respektive 33 % av modersubstansen. Metaboliterna M1, M2 och M3 visades alla vara farmakologiskt aktiva i en farmakokinetisk djurmodell, medan M3 var mest potent och M2 minst aktiv.

### *Fosnetupitant*

Fosnetupitant omvandlas snabbt till netupitant *in vivo* genom metabol hydrolysis. Hos patienter som fick Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning intravenöst, var netupitantexponeringen 17 gånger exponeringen för fosnetupitant, bestämt som AUC-kvot. Netupitants metaboliter M1, M2 och M3 skapades snabbt från frisatt netupitant. Hos patienterna var exponeringen för metabolit M1, M2 och M3 32 %, 21 % respektive 28 % av exponeringen för netupitant, bestämt som AUC-kvot. Median  $t_{max}$  för M1, M2 och M3 var 12, 2 respektive 12 timmar.

### *Palonosetron*

Palonosetron elimineras via flera vägar och cirka 50 % metaboliseras till två primära metaboliter: N-oxid-palonosetron och 6-S-hydroxi-palonosetron. Dessa metaboliter har vardera mindre än 1 % av 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP2D6 och, i mindre utsträckning, CYP3A4 och CYP1A2 är involverade i metabolismen av palonosetron. Kliniska farmakokinetiska parametrar är dock inte signifikant olika hos långsamma jämfört med snabba metaboliserare av CYP2D6-substrat.

### Eliminering

#### *Netupitant*

Efter administrering av en engångsdos av Akynzeo elimineras netupitant från kroppen på ett multiexponentiellt sätt med en genomsnittlig skenbar elimineringshalveringstid på 88 timmar hos cancerpatienter.

Njurclearance är inte en viktig elimineringsväg för netupitantrelaterade enheter. Den genomsnittliga fraktionen av en oral dos av netupitant som utsöndras oförändrad i urinen är mindre än 1 %; totalt 3,95 % och 70,7 % av den radioaktiva dosen återfanns i urin respektive feces.

Cirka hälften av den radioaktivitet som administrerades oralt som [14C]-netupitant återfanns i urin och feces inom 120 timmar efter dosering. Elimineringen via båda vägarna uppskattades vara fullständig vid dag 29-30 efter dosering.

#### *Fosnetupitant*

Efter administrering av intravenöst Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, minskade plasmakoncentrationen av fosnetupitant biexponentiellt. Trettio minuter efter infusionens slut var den genomsnittliga plasmakoncentrationen av fosnetupitant mindre än 1 % av  $C_{max}$ .

#### *Palonosetron*

Efter administrering av en oral engångsdos på 0,75 mg av [14C]-palonosetron till sex friska försökspersoner utsöndrades 85 % till 93 % av den totala radioaktiviteten i urin och 5 % till 8 % eliminerades i feces. Den mängd oförändrat palonosetron som utsöndrades i urinen utgjorde cirka 40 % av den administrerade dosen. Hos friska försökspersoner som fick kapslar med 0,5 mg palonosetron var den terminala elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för palonosetron  $37 \pm 12$  timmar (medelvärde  $\pm$  SD) och hos cancerpatienter var  $t_{1/2}$   $48 \pm 19$  timmar. Efter en engångsdos på cirka 0,75 mg intravenöst palonosetron var total kroppsclearance för palonosetron hos friska försökspersoner  $160 \pm 35$  ml/h/kg (medelvärde  $\pm$  SD) och njurclearance var  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Särskilda populationer

#### Nedsatt leverfunktion

##### *Netupitant*

Maximala koncentrationer och total exponering av netupitant ökade hos försökspersoner med lindrigt (n=8), måttligt (n=8), och kraftigt (n=2) nedsatt leverfunktion jämfört med matchande friska försökspersoner, även om det förekom en uttalad individuell variation hos både försökspersoner med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Exponeringen för netupitant ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  och  $AUC_{0-\infty}$ ) jämfört med matchande friska försökspersoner var 11 %, 28 % respektive 19 % högre hos försökspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion och 70 %, 88 % respektive 143 % högre hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering är i sig inte nödvändig för patienter

med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns begränsade data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 9$ ).

#### *Palonosetron*

Nedsatt leverfunktion påverkar inte signifikant total kroppsclearance av palonosetron jämfört med friska försökspersoner. Även om den terminala elimineringshalveringstiden och den genomsnittliga systemiska exponeringen av palonosetron är ökad hos försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion, motiverar det inte dosreduktion.

#### Nedsatt njurfunktion

#### *Netupitant*

Det utfördes inga specifika studier för att utvärdera netupitant hos patienter med nedsatt njurfunktion. I ADME-studien utsöndrades mindre än 5 % av allt netupitantrelaterat material i urin och mindre än 1 % av netupitantdosen eliminerades oförändrad i urinen. Därför torde eventuell ackumulering av netupitant eller metaboliter efter en engångsdos vara försumbar. Dessutom visade den populationsfarmakokinetiska studien ingen korrelation mellan netupitants farmakokinetiska parametrar och markörer för nedsatt njurfunktion.

#### *Palonosetron*

Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkar inte signifikant palonosetrons farmakokinetiska parametrar. Den totala systemiska exponeringen för intravenöst palonosetron ökade med cirka 28 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. I en populationsfarmakokinetisk studie hade patienter med reducerad kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) även reducerad palonosetronclearance, men denna reduktion torde inte resultera i en signifikant förändring av palonosetronexponering.

Därför kan Akynzeo administreras utan dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Varken netupitant eller palonosetron har utvärderats hos patienter med terminal njursjukdom.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Palonosetron

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Icke-kliniska studier indikerar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Palonosetron var förknippat med degeneration av sädesproducerande epitel hos råttor i en toxicitetsstudie efter upprepade orala doser i en månad. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt 4.6). Palonosetron är inte mutagent. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 15 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoidea, hypofys, pankreas och binjuremärg) och hudtumörer hos råttor men inte hos mus. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom läkemedlet är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dess fynd sakna klinisk relevans.

#### Netupitant och kombination med palonosetron

I toxikologiska studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Fosfolipidos (skummiga makrofager) har observerats vid administrering av netupitant efter upprepade administrering hos råttor och hund. Effekterna var reversibla eller delvis reversibla efter återhämningsperioden. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd.

Icke-kliniska studier indikerar att netupitant och dess metaboliter och i kombination med palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Reproduktionsstudier på djur med netupitant tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitet, förlossning eller postnatal utveckling. En ökad incidens av positionella fostermissbildningar av extremiteter och tassar, sammanväxta bröstben och agenesi av accessorisk lunglob observerades efter daglig administrering av netupitant hos kanin vid 10 mg/kg/dag och högre under perioden för organogenes. I en dosfinnande pilotstudie på kanin observerades gomspalt, mikroftalmi och afaki hos fyra foster från en kull i den grupp som fick 30 mg/kg/dag. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Det finns inga data från djurstudier med netupitant avseende placentapassage och laktation. Netupitant är inte mutagent.

### Fosnetupitant

Daglig intravenös administrering av fosnetupitant till råttor (3 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel) under organogenesen ledde till fördröjd ossifiering av pubis. Inga effekter på embryofetal utveckling sågs vid daglig administrering av fosnetupitant till råttor i doser upp till 13 mg/kg (2 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel). På grund av den begränsade systemiska exponeringen för fosnetupitant hos dräktiga råttor är det inte möjligt att göra en AUC-baserad jämförelse av fosnetupitantexponeringen hos råttor och människa. Ökade resorptioner observerades vid daglig intravenös administrering av fosnetupitant i dosen 6 mg/kg/dag och mer hos kanin (9 gånger human AUC för fosnetupitant och 0,4 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel) under organogenesen. Inga effekter observerades på kanin vid 3 mg/kg/dag (5,4 gånger human AUC för fosnetupitant och 0,4 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel). Daglig intravenös administrering av 39 mg/kg fosnetupitant till råttor (3 gånger AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel) under organogenesen och laktationen ledde till lägre kroppsvikt hos avkomman vid födelse och mognad, och försenad fysisk utveckling (utveckling av öronmussla, ögonens öppnande, och preputialseparation). Dessa effekter hade samband med toxicitet hos moderdjuret (minskad kroppsvikt och födointag). Inga effekter sågs på avkomma eller hondjur vid 13 mg/kg/dag (2 gånger human AUC för netupitant vid den rekommenderade engångsdos som ska ges inför varje kemoterapicykel).

### Fosnetupitant–palonosetron i kombination

Intravenös och intraarteriell administrering till kanin: Vad gäller kliniska tecken sågs endast mycket lindrigt till lindrigt erytem. Inga förändringar noterades vid mikroskopisk undersökning. Paravenös administrering (ej avsiktlig administreringsväg/felaktig administrering) till kanin: Vad gäller kliniska tecken sågs endast mycket lindrigt till lindrigt erytem och mycket lindrigt ödem. Mikroskopisk undersökning visade kronisk inflammation (från lätt till måttlig) och epidermal hyperplasi (från minimal till lätt).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol  
Dinatriumedetat (E386)  
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)  
Saltsyra (E507) (1M för pH-justering)  
Vatten

## 6.2 Inkompatibiliteter

Akynzeo koncentrat till infusionsvätska, lösning är inkompatibelt med alla lösningar som innehåller divalenta katjoner (t.ex.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), även Hartmans lösning/Ringers laktatlösning.

Akynzeo koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte infunderas samtidigt med eller blandat med andra intravenösa substanser, additiv eller läkemedel såvida inte kompatibilitet har demonstrerats. Om samma intravenösa slang används för flera infusioner i rad eller för flera olika läkemedel ska slangen spolats igenom före och efter infusionen av Akynzeo med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter spädning ska den färdiga lösningen ska förvaras vid högst 25 °C.

Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet efter spädning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas innehållande en engångsdos med 20 ml, med 20 mm gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Akynzeo måste spädas före administreringen.

### Beredning av Akynzeo

|        |   |
|--------|---|
| Steg 1 | Förbered med aseptisk teknik en injektionsflaska eller infusionspåse fylld med 30 ml 5 % glukos för injektion, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.  |
| Steg 2 | Dra med aseptisk teknik upp hela mängden koncentrat från AKYNZEO-flaskan och överför den till injektionsflaskan eller infusionspåsen som innehåller 30 ml 5 % glukos för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning för att få en total volym om 50 ml. |
| Steg 3 | Innan den färdiga lösningen administreras måste den inspekteras avseende partiklar och missfärgning. Om partiklar och/eller missfärgning observeras ska injektionsflaskan/-påsen kasseras.  |

Akynzeo får inte spädas eller blandas med lösningar vars fysikaliska och kemiska kompatibilitet inte har fastställts (se avsnitt 6.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown,

Mulhuddart

Dublin 15

Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar  
netupitant/palonosetron

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 300 milligram netupitant och 0,5 milligram palonosetron (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sackaros och sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel  
4x1 hårda kapslar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/001 1 hård kapsel  
EU/1/15/1001/002 4x1 hårda kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

akynzeo

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar  
netupitant/palonosetron

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Helsinn

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
fosnetupitant/palonosetron

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 235 mg fosnetupitant (som kloridhydroklorid), vilket motsvarar 197,5 mg netupitant, samt 0,25 mg palonosetron (som hydroklorid).

Efter rekonstitution och spädning innehåller 1 ml lösning 4,7 mg fosnetupitant, vilket motsvarar 3,95 mg netupitant, samt 0,005 mg palonosetron.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid och saltsyra.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter rekonstitution och spädning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Efter rekonstitution och spädning: 24 timmar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
fosnetupitant/palonosetron

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 235 mg fosnetupitant (som kloridhydroklorid), vilket motsvarar 197,5 mg netupitant, samt 0,25 mg palonosetron (som hydroklorid).

Efter rekonstitution och spädning innehåller 1 ml lösning 4,7 mg fosnetupitant, vilket motsvarar 3,95 mg netupitant, samt 0,005 mg palonosetron.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid och saltsyra.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter rekonstitution och spädning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Efter rekonstitution och spädning: 24 timmar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
fosnetupitant/palonosetron

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 20 ml innehåller 235 mg fosnetupitant (som kloridhydroklorid), vilket motsvarar 197,5 mg netupitant, samt 0,25 mg palonosetron (som hydroklorid).  
1 ml koncentrat till lösning innehåller 11,75 mg fosnetupitant, motsvarande 9,87 mg netupitant och 0,0125 mg palonosetron.

Efter spädning innehåller 1 ml lösning 4,7 mg fosnetupitant, vilket motsvarar 3,95 mg netupitant, samt 0,005 mg palonosetron.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid, saltsyra och vatten.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter spädning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras under 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Efter spädning: 24 timmar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
fosnetupitant/palonosetron

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 20 ml innehåller 235 mg fosnetupitant (som kloridhydroklorid), vilket motsvarar 197,5 mg netupitant, samt 0,25 mg palonosetron (som hydroklorid).  
1 ml koncentrat till lösning innehåller 11,75 mg fosnetupitant, motsvarande 9,87 mg netupitant och 0,0125 mg palonosetron.

Efter spädning innehåller 1 ml lösning 4,7 mg fosnetupitant, vilket motsvarar 3,95 mg netupitant, samt 0,005 mg palonosetron.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid, saltsyra och vatten.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter spädning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras under 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Efter spädning: 24 timmar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1001/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar netupitant/palonosetron**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Akynzeo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Akynzeo
3. Hur du tar Akynzeo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Akynzeo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Akynzeo är och vad det används för**

##### **Vad Akynzeo är**

Akynzeo innehåller två läkemedel ("aktiva substanser") som kallas:

- netupitant
- palonosetron.

##### **Vad Akynzeo används för**

Akynzeo används för att förebygga illamående eller kräkningar hos vuxna med cancer när de får cancerbehandling som kallas "kemoterapi".

##### **Hur Akynzeo verkar**

Läkemedel för kemoterapi kan orsaka att kroppen frisätter substanser som kallas serotonin och substans P. Detta stimulerar kräkcentrum i hjärnan, vilket gör att du mår illa eller kräks. Läkemedlen i Akynzeo fäster på receptorer i nervsystemet där serotonin och substans P verkar: netupitant (en NK<sub>1</sub>-receptorantagonist) blockerar receptorerna för substans P, och palonosetron (en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist) blockerar vissa receptorer för serotonin. Genom att blockera effekterna av substans P och serotonin på detta sätt bidrar läkemedlen till att förhindra stimuleringen av kräkcentrum och det illamående som blir följden.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Akynzeo**

##### **Ta inte Akynzeo:**

- om du är allergisk mot netupitant eller palonosetron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.
- om du är gravid.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Akynzeo:

- om du har leverproblem
- om du har ett stopp i tarmen eller tidigare har haft förstoppning
- om du eller någon av dina nära släktingar någon gång har haft ett hjärtproblem som kallas ”förlängt QT-intervall”
- om du har några andra hjärtproblem
- om du har fått veta att du har en obalans av mineraler i blodet, såsom kalium och magnesium, som inte har rättats till.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Akynzeo.

### **Barn och ungdomar**

Akynzeo ska inte tas av barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Akynzeo**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel mot depression eller ångest som kallas SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) – såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller eskitalopram
- läkemedel mot depression eller ångest som kallas SNRI (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) – såsom venlafaxin eller duloxetin.

Tala också om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel, eftersom läkaren kan behöva ändra dosen av dessa andra läkemedel:

- läkemedel som kan orsaka onormal hjärtrytm – såsom amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin eller domperidon
- läkemedel med ett smalt behandlingsområde som främst metaboliseras av CYP3A4 – såsom cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl eller kinidin
- vissa läkemedel för kemoterapi – såsom docetaxel eller etoposid
- erytromycin – för behandling av bakterieinfektioner
- midazolam – ett lugnande medel som används för behandling av ångest
- dexametason – kan användas för behandling av illamående och kräkningar
- ketokonazol – för behandling av Cushings syndrom
- rifampicin – för behandling av tuberkulos och andra infektioner.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Akynzeo.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Ta inte Akynzeo om du är gravid eller om du är i fertil ålder och inte använder preventivmedel.

Amma inte om du tar Akynzeo, eftersom det inte är känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr eller trött efter att du har tagit Akynzeo. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

### **Akynzeo innehåller sackaros, sorbitol (E420), natrium och kan innehålla spår av soja.**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller 7 mg sorbitol (E420) per hård kapsel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

Det kan innehålla spår av lecitin, som kommer från soja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Akynzeo**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

- Den rekommenderade dosen är en kapsel (varje kapsel innehåller 300 mg netupitant och 0,5 mg palonosetron).
- Ta kapseln omkring en timme innan du påbörjar din kemoterapicykel.
- Du kan ta Akynzeo med eller utan mat.

Akynzeo tas före kemoterapi för att förebygga kräkningar och illamående. Ta inte Akynzeo dagarna efter att du har fått kemoterapi – såvida du inte ska få en annan kemoterapicykel.

### **Om du har tagit för stor mängd av Akynzeo**

Vanlig dos är en kapsel. Om du tror att du har tagit för stor mängd ska du omedelbart tala om det för din läkare. Symtomen på överdos kan innefatta huvudvärk, yrsel, förstoppning, oro, snabba hjärtslag, upprymdhet och smärta i benen.

### **Om du har glömt att ta Akynzeo**

Om du tror att du har glömt att ta din dos ska du omedelbart tala om det för din läkare.

### **Om du slutar att ta Akynzeo**

Akynzeo tas för att förebygga illamående och kräkningar när du får kemoterapi. Om du inte vill ta Akynzeo ska du diskutera detta med din läkare. Om du bestämmer dig för att inte ta Akynzeo (eller ett annat liknande läkemedel) kommer kemoterapin troligen att orsaka illamående och kräkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Sluta att ta Akynzeo och uppsök omedelbart läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

**Mycket sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- allvarlig allergisk reaktion – tecknen omfattar näselfeber, hudutslag, klåda, svårigheter att andas eller svälja, svullnad av mun, ansikte, läppar, tunga eller svalg och ibland blodtrycksfall.

### Övriga biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

**Vanliga:** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- förstoppning
- trötthetskänsla.

**Mindre vanliga:** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- håravfall
- brist på energi (svaghetskänsla)
- minskad aptit
- högt blodtryck
- upphöjda, kliande utslag på huden (nässelfeber)
- problem med hjärtmusklerna (kardiomyopati)
- snurrande känsla (svindel), yrsel eller sömnsvärigheter (sömlöshet)
- magproblem såsom magobehag, känsla av uppsvälldhet, illamående, smärta, matsmältningsbesvär, hicka, gaser eller diarré
- höga nivåer av vissa enzymer, såsom alkalisk fosfatas i blodet och levertransaminaser (syns i blodprover)
- höga nivåer av kreatinin – som mäter njurfunktionen (syns i blodprover)
- EKG (elektrokardiogram)-förändringar (som kallas ”förlängt QT- och PR-intervall”, ”retledningsrubbningar”, ”takykardi” och ”atrioventrikulärt block av första graden”)
- låga nivåer av neutrofiler – ett slags vita blodkroppar som bekämpar infektioner (syns i blodprover)
- hög nivå av vita blodkroppar (syns i blodprover).

**Sällsynta:** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- ryggsmärta, ledsmärta
- värmekänsla, rodnad i ansiktet eller i andra hudområden (känsla av blodvallning)
- kliande hudutslag
- dåsighet
- sömnproblem
- öronsusningar
- kräkning
- lågt blodtryck
- bröstsmärta (inte relaterad till hjärtat)
- domningar, dimsyn
- plötsliga nervösa sammanbrott, humörsvängningar
- infektion och inflammation i urinblåsan (cystit)
- hemorrojder
- bindhinneinflammation (ett slags ögoninflammation)
- låg nivå av kalium (syns i blodprover)
- förändringar (eller störningar) i hjärtrytmen
- hjärtklaffsjukdom (mitralisklaffinsufficiens)
- beläggning på tungan, svårigheter att svälja, muntorrhet, rapningar, onormal smak efter läkemedelsintag
- minskat blodflöde till hjärtmuskeln (myokardischemi)
- höga nivåer av kreatinfosfokinas/kreatinfosfokinas MB – som visar plötsligt minskat blodflöde till hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av troponin – som visar funktionsrubbning hos hjärtmuskeln (syns i blodprover)

- höga nivåer av pigmentet bilirubin – som visar funktionsrubbnings hos levern (syns i blodprover)
- höga nivåer av myoglobin – som visar muskelskada (syns i blodprover)
- höga nivåer av blodurea – som visar nedsatt njurfunktion (syns i blodprover)
- höga nivåer av lymfocyter – ett slags vita blodkroppar som hjälper kroppen att bekämpa sjukdom (syns i blodprover)
- låg nivå av vita blodkroppar (syns i blodprover)
- problem i EKG (elektrokardiogram) (kallas ”sänkning av ST-segment”, ”onormalt ST-T-segment”, ”grenblock höger/vänster” och ”atrioventrikulärt block av andra graden”).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Akynzeo ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är palonosetron och netupitant. Varje hård kapsel innehåller tre tabletter (300 mg netupitant) och en mjuk kapsel (palonosetronhydroklorid motsvarande 0,5 mg palonosetron).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E460), sackaros-laurinsyrastrar, povidon K-30, kroskarmellosnatrium, kolloidal hydratiserad kiseldioxid, natriumstearylfumarat, magnesiumstearat, glycerolmonokaprylkaproat (typ I), glycerol, polyglyceryloleat, renat vatten, butylhydroxianisol (E320), gelatin, sorbitol (E420), 1,4-sorbitan, titandioxid (E171), schellackglasyr (delvis förestrad), gul, röd och svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520).

Detta läkemedel innehåller sackaros, sorbitol (E420) och natrium och kan innehålla soja – mer information finns i avsnitt 2.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De hårda kapslarna är ogenomskinliga med en vit underdel och ett ljusbrunt lock och är märkta med ”HE1” på underdelen. Förpackningsstorlek innehållande en kapsel i ett aluminiumblistert eller 4 x 1 hårda kapslar i perforerat endosblistert. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
 Damastown  
 Mulhuddart  
 Dublin 15  
 Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till patienten

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning fosnetupitant/palonosetron

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Akynzeo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Akynzeo
3. Hur du får Akynzeo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Akynzeo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Akynzeo är och vad det används för**

##### **Vad Akynzeo är**

Akynzeo innehåller två läkemedel ("aktiva substanser") som kallas:

- fosnetupitant
- palonosetron.

##### **Vad Akynzeo används för**

Akynzeo används för att förebygga illamående eller kräkningar hos vuxna med cancer när de får cancerbehandling som kallas "kemoterapi".

##### **Hur Akynzeo verkar**

Läkemedel för kemoterapi kan orsaka att kroppen frisätter substanser som kallas serotonin och substans P. Detta stimulerar kräkcentrum i hjärnan, vilket gör att du mår illa eller kräks. Läkemedlen i Akynzeo fäster på receptorer i nervsystemet där serotonin och substans P verkar: fosnetupitant som omvandlas till netupitant (en NK<sub>1</sub>-receptorantagonist) i kroppen blockerar receptorerna för substans P, och palonosetron (en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist) blockerar vissa receptorer för serotonin. Genom att blockera effekterna av substans P och serotonin på detta sätt bidrar läkemedlen till att förhindra stimuleringen av kräkcentrum och det illamående som blir följden.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Akynzeo**

##### **Du ska inte få Akynzeo:**

- om du är allergisk mot fosnetupitant, netupitant eller palonosetron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel.
- om du är gravid.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Akynzeo:

- om du har leverproblem
- om du har ett stopp i tarmen eller tidigare har haft förstoppning

- om du eller någon av dina nära släktingar någon gång har haft ett hjärtproblem som kallas "förlängt QT-intervall"
- om du har några andra hjärtproblem
- om du har fått veta att du har en obalans av mineraler i blodet, såsom kalium och magnesium, som inte har rättats till.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Akynzeo.

### **Barn och ungdomar**

Akynzeo ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Akynzeo**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel mot depression eller ångest som kallas SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) – såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller eskitalopram
- läkemedel mot depression eller ångest som kallas SNRI (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) – såsom venlafaxin eller duloxetin.

Tala också om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel, eftersom läkaren kan behöva ändra dosen av dessa andra läkemedel:

- läkemedel som kan orsaka onormal hjärtrytm – såsom amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin eller domperidon
- läkemedel med ett smalt intervall mellan effektiv dos och skadlig dos och som främst metaboliseras av CYP3A4 (ett leverenzym) – såsom cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl eller kinidin
- vissa läkemedel för kemoterapi – såsom docetaxel eller etoposid
- erytromycin – för behandling av bakterieinfektioner
- midazolam – ett lugnande medel som används för behandling av ångest
- dexametason – kan användas för behandling av illamående och kräkningar
- ketokonazol – för behandling av Cushings syndrom
- rifampicin – för behandling av tuberkulos och andra infektioner.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Akynzeo.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Du ska inte få Akynzeo om du är gravid eller om du är i fertil ålder och inte använder preventivmedel.

Amma inte om du får Akynzeo, eftersom det inte är känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjök.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr eller trött efter att du har fått Akynzeo. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

### **Akynzeo innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 24,8 mg natrium (huvudkomponenten i matlagningssalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 1,24 % av det rekommenderade maximala dagliga kostintaget av natrium för en vuxen.

Vid beredning och spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, innehåller den slutliga lösningen cirka 202 mg natrium per dos. Detta motsvarar 10,1 % av det maximala rekommenderade dagliga kostintaget av natrium för en vuxen.

### 3. Hur du får Akynzeo

Rekommenderad dos Akynzeo är en injektionsflaska (varje injektionsflaska innehåller 235 mg fosnetupitant och 0,25 mg palonosetron) på kemoterapins första dag.

- Pulvret bereds och späds före användning.
- Du får Akynzeo av en läkare eller sjuksköterska.
- Akynzeo ges som dropp i en ven (intravenös infusion) cirka 30 minuter innan kemoterapin startar.

Läkaren kommer att be dig ta andra läkemedel, t.ex. kortikosteroid (som dexametason) för att förhindra att du mår illa eller kräks. Tala med din läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

#### Om du slutar att få Akynzeo

Akynzeo ges för att förhindra illamående och kräkningar när du får kemoterapi. Om du inte vill få Akynzeo ska du diskutera detta med din läkare. Om du bestämmer dig för att inte få Akynzeo (eller ett annat liknande läkemedel) kommer kemoterapin troligen att orsaka illamående och kräkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkaren om du märker någon av nedanstående allvarliga biverkningar. Behandlingen med Akynzeo ska avbrytas och du kan behöva akut medicinsk behandling.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- allvarlig allergisk reaktion – tecknen omfattar nässelfeber, hudutslag, klåda, svårigheter att andas eller svälja, svullnad av mun, ansikte, läppar, tunga eller svalg och ibland blodtrycksfall.

#### Övriga biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- förstoppning
- trötthetskänsla.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- håravfall
- brist på energi (svaghetskänsla)
- minskad aptit
- högt blodtryck
- upphöjda, kliande utslag på huden (nässelfeber)

- problem med hjärtmusklerna (kardiomyopati)
- snurrande känsla (svindel), yrsel eller sömnsvårigheter (sömlöshet)
- magproblem såsom magobehag, känsla av uppsvälldhet, illamående, smärta, matsmältningsbesvär, hicka, gaser eller diarré
- höga nivåer av vissa enzymer, såsom alkalisk fosfatas i blodet och levertransaminaser (syns i blodprover)
- höga nivåer av kreatinin – som mäter njurfunktionen (syns i blodprover)
- EKG (elektrokardiogram)-förändringar (som kallas ”förlängt QT- och PR-intervall”, ”retledningsrubbningar”, ”takykardi” och ”atrioventrikulärt block av första graden”)
- låga nivåer av neutrofiler – ett slags vita blodkroppar som bekämpar infektioner (syns i blodprover)
- hög nivå av vita blodkroppar (syns i blodprover).

#### **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- ryggsmärta, ledsmärta
- värmekänsla, rodnad i ansiktet eller i andra hudområden (känsla av blodvallning)
- kliande hudutslag
- dåsighet
- sömnproblem
- öronsusningar
- kräkning
- lågt blodtryck
- bröstsmärta (inte relaterad till hjärtat)
- domningar, dimsyn
- plötsliga nervösa sammanbrott, humörsvängningar
- infektion och inflammation i urinblåsan (cystit)
- hemorrojder
- bindhinneinflammation (ett slags ögoninflammation)
- låg nivå av kalium (syns i blodprover)
- förändringar (eller störningar) i hjärtrytmen
- hjärtklaffsjukdom (mitralisklaffinsufficiens)
- beläggning på tungan, svårigheter att svälja, muntorrhet, rapningar, onormal smak efter läkemedelsintag
- minskat blodflöde till hjärtmuskeln (myokardischemi)
- höga nivåer av kreatinfosfokinas/kreatinfosfokinas MB – som visar plötsligt minskat blodflöde till hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av troponin – som visar funktionsrubbning hos hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av pigmentet bilirubin – som visar funktionsrubbning hos levern (syns i blodprover)
- höga nivåer av myoglobin – som visar muskelskada (syns i blodprover)
- höga nivåer av blodurea – som visar nedsatt njurfunktion (syns i blodprover)
- höga nivåer av lymfocyter – ett slags vita blodkroppar som hjälper kroppen att bekämpa sjukdom (syns i blodprover)
- låg nivå av vita blodkroppar (syns i blodprover)
- problem i EKG (elektrokardiogram) (kallas ”sänkning av ST-segment”, ”onormalt ST-T-segment”, ”grenblock höger/vänster” och ”atrioventrikulärt block av andra graden”).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Akynzeo ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Den totala tiden från beredning till att infusionen startar får inte överstiga 24 timmar. Förvara den beredda lösningen och den slutliga utspädda lösningen under 25 °C.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är fosnetupitant och palonosetron. Varje injektionsflaska innehåller 235 milligram fosnetupitant och 0,25 milligram palonosetron.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, dinatriumedetat (E386), natriumhydroxid (E524), utspädd saltsyra (E507) (för pH-justering).

Detta läkemedel innehåller natrium, se avsnitt 2 för mer information.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Akynzeo pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är ett sterilt, vitt till benvitt frystorkat pulver som finns i förpackning om 1 injektionsflaska av typ I-glas, med gummipropp och aluminiumlock. En injektionsflaska innehåller en dos.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för beredning och spädning av AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

**Beredning av Akynzeo**

|        |  |
|--------|--|
| Steg 1 | Injiceras med aseptisk teknik 20 ml 5 % glukos för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning i injektionsflaskan. För att förhindra skumbildning ska lösningen tillsättas längs med injektionsflaskans vägg och inte sprutas ner. Snurra försiktigt på injektionsflaskan i 3 minuter. Pulvret ska vara helt löst innan lösningen späds ut i infusionspåsen. |
| Steg 2 | En injektionsflaska eller infusionspåse fylld med 30 ml 5 % glukos ska, med aseptisk teknik, göras i ordning för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.   |
| Steg 3 | Spädning ska utföras omedelbart efter rekonstitution (enligt steg 1). Dra med aseptisk teknik upp hela mängden rekonstituerad lösning från AKYNZEO-injektionsflaskan och överför den till injektionsflaskan eller infusionspåsen som innehåller 30 ml 5 % glukos för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning för att få en total volym om 50 ml.          |
| Steg 4 | Injektionsflaskan/infusionspåsen ska försiktigt vändas upp och ner tills innehållet är helt löst.  |
| Steg 5 | Innan den färdiga lösningen administreras måste den inspekteras avseende partiklar och missfärgning. Om partiklar och/eller missfärgning observeras ska injektionsflaskan eller påsen kasseras.  |

Rekonstituerad och spädd slutlig lösning är stabil i 24 timmar vid 25 °C.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering när lösning och behållare medger det.

Utseendet på den rekonstituerade lösningen är detsamma som utseendet på spädningvätskan.

Kassera överbliven lösning och avfallsmaterial. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet får inte rekonstitueras eller blandas med lösningar vars fysikaliska och kemiska kompatibilitet inte har fastställts (se produktresumén avsnitt 6.2).

## Bipacksedel: Information till patienten

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning fosnetupitant/palonosetron

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Akynzeo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Akynzeo
3. Hur du får Akynzeo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Akynzeo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Akynzeo är och vad det används för**

##### **Vad Akynzeo är**

Akynzeo innehåller två läkemedel ("aktiva substanser") som kallas:

- fosnetupitant
- palonosetron.

##### **Vad Akynzeo används för**

Akynzeo används för att förebygga illamående eller kräkningar hos vuxna med cancer när de får cancerbehandling som kallas "kemoterapi".

##### **Hur Akynzeo verkar**

Läkemedel för kemoterapi kan orsaka att kroppen frisätter substanser som kallas serotonin och substans P. Detta stimulerar kräkcentrum i hjärnan, vilket gör att du mår illa eller kräks. Läkemedlen i Akynzeo fäster på receptorer i nervsystemet där serotonin och substans P verkar: fosnetupitant som omvandlas till netupitant (en NK<sub>1</sub>-receptorantagonist) i kroppen blockerar receptorerna för substans P, och palonosetron (en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist) blockerar vissa receptorer för serotonin. Genom att blockera effekterna av substans P och serotonin på detta sätt bidrar läkemedlen till att förhindra stimuleringen av kräkcentrum och det illamående som blir följden.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Akynzeo**

##### **Du ska inte få Akynzeo:**

- om du är allergisk mot fosnetupitant, netupitant eller palonosetron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel.
- om du är gravid.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Akynzeo:

- om du har leverproblem
- om du har ett stopp i tarmen eller tidigare har haft förstoppning

- om du eller någon av dina nära släktingar någon gång har haft ett hjärtproblem som kallas ”förlängt QT-intervall”
- om du har några andra hjärtproblem
- om du har fått veta att du har en obalans av mineraler i blodet, såsom kalium och magnesium, som inte har rättats till.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Akynzeo.

### **Barn och ungdomar**

Akynzeo ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Akynzeo**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel mot depression eller ångest som kallas SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) – såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller eskitalopram
- läkemedel mot depression eller ångest som kallas SNRI (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) – såsom venlafaxin eller duloxetin.

Tala också om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel, eftersom läkaren kan behöva ändra dosen av dessa andra läkemedel:

- läkemedel som kan orsaka onormal hjärtrytm – såsom amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, haloperidol, klorpromazin, quetiapin, tioridazin eller domperidon
- läkemedel med ett smalt intervall mellan effektiv dos och skadlig dos och som främst metaboliseras av CYP3A4 (ett leverenzym) – såsom cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl eller kinidin
- vissa läkemedel för kemoterapi – såsom docetaxel eller etoposid
- erytromycin – för behandling av bakterieinfektioner
- midazolam – ett lugnande medel som används för behandling av ångest
- dexametason – kan användas för behandling av illamående och kräkningar
- ketokonazol – för behandling av Cushings syndrom
- rifampicin – för behandling av tuberkulos och andra infektioner.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Akynzeo.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Du ska inte få Akynzeo om du är gravid eller om du är i fertil ålder och inte använder preventivmedel.

Amma inte om du får Akynzeo, eftersom det inte är känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig yr eller trött efter att du har fått Akynzeo. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

### **Akynzeo innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 24,4 mg natrium (huvudkomponenten i matlagningssalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 1,22 % av det rekommenderade maximala dagliga kostintaget av natrium för en vuxen.

Vid spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, innehåller den slutliga lösningen cirka 202 mg natrium per dos. Detta motsvarar 10,1 % av det maximala rekommenderade dagliga kostintaget av natrium för en vuxen.

### **3. Hur du får Akynzeo**

Rekommenderad dos Akynzeo är en injektionsflaska (varje injektionsflaska innehåller 235 mg fosnetupitant och 0,25 mg palonosetron) på kemoterapins första dag.

- Koncentratet späds före användning.
- Du får Akynzeo av en läkare eller sjuksköterska.
- Akynzeo ges som dropp i en ven (intravenös infusion) cirka 30 minuter innan kemoterapin startar.

Läkaren kommer att be dig ta andra läkemedel, t.ex. kortikosteroid (som dexametason) för att förhindra att du mår illa eller kräks. Tala med din läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Om du slutar att få Akynzeo**

Akynzeo ges för att förhindra illamående och kräkningar när du får kemoterapi. Om du inte vill få Akynzeo ska du diskutera detta med din läkare. Om du bestämmer dig för att inte få Akynzeo (eller ett annat liknande läkemedel) kommer kemoterapin troligen att orsaka illamående och kräkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Allvarliga biverkningar**

Tala omedelbart om för läkaren om du märker någon av nedanstående allvarliga biverkningar. Behandlingen med Akynzeo ska avbrytas och du kan behöva akut medicinsk behandling.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- allvarlig allergisk reaktion – tecknen omfattar näselfeber, hudutslag, klåda, svårigheter att andas eller svälja, svullnad av mun, ansikte, läppar, tunga eller svalg och ibland blodtrycksfall.

#### **Övriga biverkningar**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- förstoppning
- trötthetskänsla.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- håravfall
- brist på energi (svaghetskänsla)
- minskad aptit

- högt blodtryck
- upphöjda, kliande utslag på huden (nässelfeber)
- problem med hjärtmusklerna (kardiomyopati)
- snurrande känsla (svindel), yrsel eller sömnsvårigheter (sömnlöshet)
- magproblem såsom magobehag, känsla av uppsvällighet, illamående, smärta, matsmältningsbesvär, hicka, gaser eller diarré
- höga nivåer av vissa enzymer, såsom alkalisk fosfatas i blodet och levertransaminaser (syns i blodprover)
- höga nivåer av kreatinin – som mäter njurfunktionen (syns i blodprover)
- EKG (elektrokardiogram)-förändringar (som kallas ”förlängt QT- och PR-intervall”, ”retledningsrubbningar”, ”takykardi” och ”atrioventrikulärt block av första graden”)
- låga nivåer av neutrofiler – ett slags vita blodkroppar som bekämpar infektioner (syns i blodprover)
- hög nivå av vita blodkroppar (syns i blodprover).

#### **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- ryggsmärta, ledsmärta
- värmekänsla, rodnad i ansiktet eller i andra hudområden (känsla av blodvallning)
- kliande hudutslag
- dåsighet
- sömnproblem
- öronsusningar
- kräkning
- lågt blodtryck
- bröstsmärta (inte relaterad till hjärtat)
- domningar, dimsyn
- plötsliga nervösa sammanbrott, humörsvängningar
- infektion och inflammation i urinblåsan (cystit)
- hemorrojder
- bindhinneinflammation (ett slags ögoninflammation)
- låg nivå av kalium (syns i blodprover)
- förändringar (eller störningar) i hjärtrytmen
- hjärtklaffsjukdom (mitralisklaffinsufficiens)
- beläggning på tungan, svårigheter att svälja, muntorrhet, rapningar, onormal smak efter läkemedelsintag
- minskat blodflöde till hjärtmuskeln (myokardischemi)
- höga nivåer av kreatinfosfokinas/kreatinfosfokinas MB – som visar plötsligt minskat blodflöde till hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av troponin – som visar funktionsrubbning hos hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av pigmentet bilirubin – som visar funktionsrubbning hos levern (syns i blodprover)
- höga nivåer av myoglobin – som visar muskelskada (syns i blodprover)
- höga nivåer av blodurea – som visar nedsatt njurfunktion (syns i blodprover)
- höga nivåer av lymfocyter – ett slags vita blodkroppar som hjälper kroppen att bekämpa sjukdom (syns i blodprover)
- låg nivå av vita blodkroppar (syns i blodprover)
- problem i EKG (elektrokardiogram) (kallas ”sänkning av ST-segment”, ”onormalt ST-T-segment”, ”grenblock höger/vänster” och ”atrioventrikulärt block av andra graden”).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Akynzeo ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras under 25 °C.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Den totala tiden från spädning till att infusionen startar får inte överstiga 24 timmar. Förvara den utspädda lösningen under 25 °C.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är fosnetupitant och palonosetron. Varje injektionsflaska innehåller 235 milligram fosnetupitant och 0,25 milligram palonosetron.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, dinatriumedetat (E386), natriumhydroxid (E524), utspädd saltsyra (E507) (för pH-justering) och vatten.

Detta läkemedel innehåller natrium, se avsnitt 2 för mer information.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Akynzeo koncentrat till infusionsvätska, lösning är en steril, klar, färglös till svagt gul lösning som finns i en förpackning om 1 injektionsflaska av typ I-glas, med gummipropp och aluminiumlock, innehållande en engångsdos på 20 ml. En injektionsflaska innehåller en dos.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för spädning av AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

### Beredning av Akynzeo

|        |   |
|--------|---|
| Steg 1 | Förbered med aseptisk teknik en injektionsflaska eller infusionspåse fylld med 30 ml 5 % glukos för injektion, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.   |
| Steg 2 | Dra med aseptisk teknik upp hela mängden koncentrat från AKYNZEO-injektionsflaskan och överför den till injektionsflaskan eller infusionspåsen som innehåller 30 ml 5 % glukos för injektion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning för att få en total volym om 50 ml. |
| Steg 3 | Innan den färdiga lösningen administreras måste den inspekteras avseende partiklar och missfärgning. Om partiklar och/eller missfärgning observeras ska injektionsflaskan/-påsen kasseras.  |

Spädd slutlig lösning är stabil i 24 timmar vid 25 °C.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering när lösning och behållare medger det.

Utseendet på den spädda lösningen är detsamma som utseendet på spädningsvätskan.

Kassera överbliven lösning och avfallsmaterial. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet får inte spädas eller blandas med lösningar vars fysikaliska och kemiska kompatibilitet inte har fastställts (se produktresumén avsnitt 6.2).