

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller 7 mg sorbitol och 20 mg sackaros.

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

Vuxna

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 Akynzeo (se avsnitt 4.5 och administreringsschema i kliniska studier i avsnitt 5.1).

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.

Pediatrik population

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

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 Akynzeo 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 ≥ 9). Eftersom användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan vara förknippad med ökad exponering för netupitant ska Akynzeo användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

För oral användning.

Den hårda kapseln ska sväljas hel.

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

Serotoninsyndrom

Det har förekommit rapporter om serotoninsyndrom vid användning av 5-HT₃-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.

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 Akynzeo innehåller en 5-HT₃-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, retledningsrubbningsar 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, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (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

Akynzeo innehåller sorbitol och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När Akynzeo används samtidigt med en annan CYP3A4-hämmare kan plasmakoncentrationerna av netupitant öka. När Akynzeo 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-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 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 Akynzeo (se avsnitt 4.2).

Kemoterapeutiska läkemedel (docetaxel, etoposid, cyklofosfamid)

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

Orala preventivmedel

Akynzeo 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 Akynzeo.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Det har förekommit rapporter om serotonin syndrom efter samtidig användning av 5-HT₃-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) (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.

Effekt av ketokonazol och rifampicin

Administrering av CYP3A4-hämmaren ketokonazol tillsammans med Akynzeo 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 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

Akynzeo 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 Akynzeo. 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).

Akynzeo är kontraindicerat under graviditet.

Amning

Det är okänt om palonosetron eller netupitant utsöndras i bröstmjölks. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Akynzeo ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandling med Akynzeo 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 råtta (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

Säkerhetsprofilen för Akynzeo utvärderades hos 1 169 cancerpatienter som fick minst en cykel av högemetogen eller måttligt emetogen kemoterapi vid cancer i tre dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier. Biverkningar som rapporterades i högre frekvens med Akynzeo än med enbart 0,5 mg oralt palonosetron 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)

Biverkningar per organsystem

Organsystem	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar	Sällsynta biverkningar
<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
<i>Ögon</i>			Konjunktivit
			Dimsyn
<i>Öron och balansorgan</i>		Svindel	
<i>Hjärtat</i>		Atrioventrikulärblock av första graden	Arytmi
		Kardiomyopati	Atrioventrikulärblock av andra graden
		Retledningsrubbing	Grenblock
			Mitralisklaffinsufficiens
			Myokardischemi
			Ventrikulär extrasystole
<i>Blodkärll</i>		Hypertoni	Hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hicka	
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning	Buksmärta	Dysfagi
		Diarré	Tungbeläggning
		Dyspepsi	
		Flatulens	
		Illamående	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Alopeci	
		Urtikaria	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Ryggsmärta
<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 kreatinfosfokinase MB i blod
		Förhöjd nivå av kreatinin i blod	Sänkning av ST-segment på elektrokardiogram
		Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram	Onormalt ST-T-segment på elektrokardiogram
			Förhöjd nivå av troponin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Inga vanliga biverkningar kan tillskrivas netupitant, den nya komponenten i den fasta kombinationen, eftersom deras frekvens liknade den för oralt palonosetron ensamt. Dessutom har svullna ögon, dyspné och myalgi rapporterats som biverkningar med oralt palonosetron, men inte observerats under utvecklingen av Akynzeo. 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.

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

Det finns ingen specifik information tillgänglig om behandling vid överdosering av Akynzeo. Doser av netupitant på upp till 600 mg och doser av palonosetron på upp till 6 mg har använts i kliniska studier utan några säkerhetsproblem. 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 (5HT₃)-receptorantagonister; ATC-kod: A04AA55

Verkningsmekanism

Netupitant är en selektiv antagonist till humana substans P/neurokinin 1 (NK₁)-receptorer. Palonosetron är en 5-HT₃-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-HT₃-receptorer som finns på afferenta vagusfibrer så att kräkningsreflexen utlöses.

Fördröjd emes har varit förknippad med aktivering av takykininfamiljens neurokinin 1 (NK₁)-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 NK₁-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/m²). 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.

Oral antiemetisk behandlingsregim – HEC-studie

Behandlingsregim	Dag 1	Dag 2 till 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametason 12 mg	Dexametason 8 mg en gång per dag
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg 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 tabellen nedan.

Andel patienter som fick cisplatinbaserad kemoterapi och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas

	Akynzeo n=135 %	Palonosetron 0,5 mg n=136 %	p-värde
Primärt effektmått			
Fullständig respons			
Total fas [§]	89,6	76,5	0,004
Viktiga sekundära effektmått			
Fullständig respons			
Akut fas [‡]	98,5	89,7	0,007
Fördröjd fas [†]	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

[‡]Akut fas: 0 till 24 timmar efter cisplatinbehandling.

[†]Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

[§]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.

Oral antiemetisk behandlingsregim – MEC-studie

Behandlingsregim	Dag 1	Dag 2 till 3
Akynzeo	Akynzeo Netupitant 300 mg Palonosetron 0,5 mg Dexametason 12 mg	Ingen antiemetisk behandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg 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 cyklofosfamid. 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.

Andel patienter som fick kemoterapi med antracyklin och cyklofosfamid och som svarade, uppdelade efter behandlingsgrupp och fas – cykel 1

	Akynzeo n=724 %	Palonosetron 0,5 mg n=725 %	p-värde*
Primärt effektmått			
Fullständig respons Fördröjd fas [†]	76,9	69,5	0,001
Viktiga sekundära effektmått			
Fullständig respons Akut fas [‡]	88,4	85,0	0,047
Total fas [§]	74,3	66,6	0,001
Ingen emes			
Akut fas	90,9	87,3	0,025
Fördröjd fas	81,8	75,6	0,004
Total fas	79,8	72,1	<0,001

	Akynzeo n=724 %	Palonosetron 0,5 mg n=725 %	p-värde*
Inget signifikant illamående			
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.

‡Akut fas: 0 till 24 timmar efter antracyklin- och cyklofosfamidregim

†Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter antracyklin- och cyklofosfamidregim

§Totalt: 0 till 120 timmar efter antracyklin- 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 ± 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-oxiderivatet, 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-HT₃-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.

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 ± 12 timmar (medelvärde \pm SD) och hos cancerpatienter var $t_{1/2}$ 48 ± 19 timmar. Efter en engångsdos på cirka 0,75 mg intravenöst palonosetron var total kroppsclearance för palonosetron hos friska försökspersoner 160 ± 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 ≥ 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 råtta 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 råtta 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 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, förlossning eller postnatal utveckling. En ökad incidens av positionella fostermisbildningar 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hård kapsel, innehåll:

Netupitant, tablett

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

Palonosetron, mjuk kapsel

Kapselinnehåll

Glycerolmonokaprylkaproat (typ I)
Glycerol
Polyglyceryloleat

Renat vatten
Butylhydroxianisol (E320)

Kapselhölje

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

Hård kapsel, hölje:

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

Märkbläck

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 innehållande en eller två hårda kapslar.
Förpackningsstorlek med en kapsel eller perforerad endosförpackning med 4x1 kapslar.

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

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 tillverkningsatts

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. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros och sorbitol. **Se bipacksedeln för ytterligare information.**

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 hård kapsel
4x1 hårda kapslar (endos)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

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 (endos)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING 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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

- ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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 NK₁-receptorantagonist) blockerar receptorerna för substans P, och palonosetron (en 5-HT₃-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 lever- eller njurproblem
- 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.

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

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
- 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 eller apotekspersonal 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 bröstmjölk.

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 och sorbitol, och kan innehålla spår av soja. Detta läkemedel innehåller sackaros och sorbitol (sockerarter). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Det kan innehålla spår av lecitin, som kommer från soja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du omedelbart uppsöka läkare om du märker några tecken på en allergisk reaktion. Dessa tecken kan vara näselfeber, hudutslag, klåda, svårigheter att andas eller svälja, svullnad av mun, ansikte, läppar, tunga eller svalg och ibland blodtrycksfall.

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.

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
- 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, illamående, smärta, matsmältningsbesvär, hicka, gaser eller diarré
- höga nivåer av vissa enzymer, såsom blod- och leverenzymer (syns i blodprover)
- höga nivåer av kreatinin – som mäter njurfunktionen (syns i blodprover)
- EKG (elektrokardiogram)-förändringar (som kallas ”förlängt QT- och PR-intervall” och ”retledningsrubbingar”)
- 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
- värmekänsla
- sömnproblem
- lågt blodtryck
- bröstsmärta (inte relaterad till hjärtat)
- domningar, dimsyn
- plötsliga nervösa sammanbrott, humörsvängningar
- infektion och inflammation i urinblåsan (cystit)
- bindhinneinflammation (ett slags ögoninflammation)
- låg nivå av kalium (syns i blodprover)
- förändringar (eller störningar) i hjärtrytmen
- hjärtklaffsjukdom (mitralisklaffinsufficiens)
- beläggning på tungan, svårigheter att svälja, onormal smak efter läkemedelsintag
- minskat blodflöde till hjärtmuskeln (myokardischemi)
- höga nivåer av kreatinfosfokinas MB – som visar plötsligt minskat blodflöde till hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av troponin – som visar funktionsrubbing hos hjärtmuskeln (syns i blodprover)
- höga nivåer av pigmentet bilirubin – som visar funktionsrubbing hos levern (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).

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

Detta läkemedel innehåller sackaros och sorbitol 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 aluminiumblister eller (perforerad) endosförpackning innehållande 4 kapslar (2 kapslar per aluminiumblisterkarta).

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

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

Lietuva

PharmaSwiss

Tel: +370 5 279 07 62

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Denna bipacksedel ändrades senast

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