

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af netúpítanti og palónósetrónhýdróklóríði sem jafngildir 0,5 mg af palónósetróni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 7 mg af sorbítóli (E420) og 20 mg af súkrósa.

Lyfið getur einnig innihaldið örlítið af lesitíni úr soja.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Ógegnsætt gelatínhylki af stærð „0” (lengd 21,7 mm) með hvítum botni og karamellubrónu loki með „HE1” prentuðu á botninn. Harða hylkið inniheldur þrjár töflur og eitt mjúkt hylki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Akynzeo er ætlað fullorðnum til:

- að koma í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatín sem veldur miklum uppköstum.
- að koma í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Gefa skal eitt 300 mg/0,5 mg hylki um það bil einni klukkustund fyrir upphaf hvernar lotu krabbameinslyfjameðferðar.

Minnka skal ráðlagðan skammt af dexametasóni um u.þ.b. 50% þegar það er gefið samhliða netúpítant/palónósetrónhylkjum (sjá kafla 4.5 og skammtaáætlun í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Skammtaöðlögum er ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum. Gæta skal varúðar þegar lyfið er notað hjá sjúklingum eldri en 75 ára vegna hins langa helmingunartíma virku efnanna og takmarkaðrar reynslu hjá þessum hópi.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Útskilnaður netúpítants um nýru er hverfandi. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur palónósetróns. Altæk heildarútsetning fyrir palónósetróni til notkunar í bláæð jókst um u.þ.b. 28% við verulega skerta nýrnastarfsemi

samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahlvörf palónósetróns og netúpítants hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar og engar upplýsingar um öryggi og verkun netúpítant/palónósetrónhylkja hjá þessum sjúklingum liggja fyrir. Því skal ekki nota lyfið hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi 5-8). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi ≥ 9). Vegna þess að notkun hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi getur tengst aukinni útsetningu fyrir netúpítanti skal nota lyfið með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Akynzeo hylkja hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Harða hylkið á að gleypa í heilu lagi og það má ekki opna þar sem það inniheldur 4 staka lyfjapætti sem gefa á samtímis.

Hylkið má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægðatregða

Þar sem palónósetrónn getur lengt þann tíma sem tekur hægðirnar að fara um ristilinn, þarf að hafa eftirlit með sjúklingum sem hafa sögu um hægðatregðu eða meðalbráða garnastíflu eftir gjöf lyfsins (sjá kafla 4.8).

Serótónínheilkenni

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni við notkun 5-HT₃-viðtakablokka, ýmist einna sér eða í samsettri meðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum (þ.m.t. sértækum serótónín-endurupptökuhemlum og serótónín-noradrenalin-endurupptökuhemlum). Mælt er með viðeigandi eftirliti með sjúklingum með tilliti til einkenna sem líkjast serótónínheilkenni (sjá kafla 4.8).

Lenging QT-bils

Hjartalínuritsrannsókn var gerð hjá fullorðnum heilbrigðum sjálfboðaliðum, konum og körlum, sem fengu netúpítant til inntöku, annaðhvort 200 mg ásamt 0,5 mg af palónósetróni til inntöku eða 600 mg ásamt 1,5 mg af palónósetróni til inntöku. Rannsóknin sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif á breytur á hjartalínuriti: hæsta áætlaða gildi (e. point estimate) fyrir QTc-bil fyrir lyfleysu og leiðrétt miðað við upphafsgildi var 7,0 ms (einhliða efri 95% öryggismörk 8,8 ms), sem sást 16 klst. eftir gjöf skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar (600 mg af netúpítanti og 1,5 mg af palónósetróni). Efri 95% öryggismörk fyrir áætluð gildi fyrir lyfleysu og QTcI fyrir lyfleysu leiðrétt miðað við upphafsgildi var stöðugt innan 10 ms á öllum tímapunktum í 2 sólarhringa eftir gjöf lyfsins.

Hins vegar, þar sem netúpítant/palónósetrónhylki innihalda 5-HT₃-viðtakablokka skal gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem lengja QT-bilið og hjá sjúklingum sem eru með eða eru líklegir til að fá lengingu á QT-bili. Þetta á við um sjúklinga sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, truflanir á jafnvægi blóðsalta, hjartabilun, hægan og óreglulegan hjartslátt eða leiðnitruflanir í hjarta og sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT-lengingu eða truflun á jafnvægi blóðsalta. Leiðréttar verður of lág gildi kalíums og magnesíums í blóði áður en lyfið er gefið.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þessa sjúklinga.

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum sem samhliða fá virk lyf til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil (sjá kafla 4.5).

Krabbameinslyf sem eru hvarfefni CYP3A4

Netúpítant er miðlungsöflugur hemill á CYP3A4 og getur aukið útsetningu fyrir krabbameinslyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4, t.d. dosetaxeli (sjá kafla 4.5). Því skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. aukinna eiturvekana af völdum krabbameinslyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, þ.m.t. írínótekans. Ennfremur gæti netúpítant einnig haft áhrif á verkun krabbameinslyfja sem þurfa virkjun með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4.

Hjálpafefni

Lyfið inniheldur 7 mg af sorbitóli (E420) í hverju hörðu hylki.

Taka skal tillit til viðbótaráhrifa lyfja sem innihalda sorbitól (E420) (eða frúktósa) og gefin eru samhliða og inntöku sorbitóls (E420) (eða frúktósa) með fæðu.

Innihald sorbitóls (E420) í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem gefin eru samhliða.

Lyfið inniheldur líka 20 mg af súkrósa í hverju hylki. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið getur einnig innihaldið örlítið af lesitíni úr soja. Því skal hafa náið eftirlit með sjúklingum sem hafa þekkt ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja, m.t.t. einkenna um ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þegar netúpítant/palónósetrónhylki eru notuð samhliða öðrum CYP3A4 hemli, gæti plasmabéttni netúpítants hækkað. Þegar lyfið er notað samhliða lyfjum sem eru hvatar á CYP3A4 virkni, gæti plasmabéttni netúpítants lækkað og það getur leitt til minni verkunar. Lyfið getur hækkað plasmabéttni lyfja sem eru gefin samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.

Hjá mönnum verður brotthvarf netúpítants aðallega með CYP3A4-miðluðum umbrotum í lifur og að örlitlu leyti með útskilnaði í nýrum. Þegar mönnum er gefinn 300 mg skammtur er netúpítant hvarfefni og miðlungsöflugur hemill á CYP3A4. Brotthvarf palónósetróns úr líkamanum verður bæði með útskilnaði í nýrum og með efnaskiptaferlum sem miðlað er af mörgum CYP-ensímum. Palónósetrón umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 og að litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP1A2 ísóensímanna. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum hefur palónósetrón hvorki hamlandi né hvetjandi áhrif á sýtókrom P450 ísóensím við klínískt mikilvæga þéttni.

Milliverkun milli netúpítants til inntöku og palónósetróns til inntöku:

Engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir hafa komið fram milli netúpítants til inntöku og palónósetróns til inntöku.

Milliverkanir við CYP3A4 hvarfefni:

Dexametasón

Gjöf staks 300 mg skammts af netúpítanti samhliða dexametasóni samkvæmt skammtaáætlun (20 mg á 1. degi sem fylgt er eftir með 8 mg tvisvar á sólarhring á 2. til 4. degi) jók útsetningu fyrir dexametasóni marktækt á tíma- og skammtaháðan hátt. AUC_{0-24} gildi (1. dagur), AUC_{24-36} gildi (2. dagur) og AUC_{84-108} gildi og $AUC_{84-\infty}$ gildi (4. dagur) fyrir dexametasón jókst 2,4-falt, við samhliða gjöf 300 mg af netúpítanti. Lyfjahlvörf netúpítants voru óbreytt þegar það var gefið í samsettri meðferð með dexametasóni.

Því skal minnka skammt dexametasóns til inntöku um u.þ.b. 50% þegar það er gefið samhliða netúpítant/palónósetrónhlykjum (sjá kafla 4.2).

Krabbameinslyf (dosetaxel, etópósíð, cýklófosfamíð)

Útsetning fyrir dosetaxeli jókst um 37% og fyrir etópósíði um 21%, þegar lyfin voru gefin samhliða netúpítant/palónósetrónhlykjum. Engin samsvarandi áhrif sáust af cýklófosfamíði eftir gjöf samhliða netúpítanti.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Þegar netúpítant/palónósetrónhlyki voru gefin með stökum 60 µg skammti af etínýlestradíóli til inntöku og 300 µg af levónorgestrelí hafði það engin marktæk áhrif á AUC-gildi etínýlestradíóls en jók AUC-gildi levónorgestrels 1,4-falt; klínísk áhrif á verkun hormónagetnaðarvarnarinnar eru ólíkleg. Engar mikilvægar breytingar á lyfjahlvörfum komu fram.

Erýtrómýsín og mídazólami

Útsetning fyrir erýtrómýsín og mídazólami jókst um það bil 1,3-falt og 2,4-falt, talið upp í sömu röð, þegar hvort um sig var gefið með netúpítanti. Þessi áhrif voru ekki talin klínískt mikilvæg. Lyfjahlvörf netúpítants urðu hvorki fyrir áhrifum samhliða gjafar mídazólams né erýtrómýsíns. Hafa skal möguleg áhrif hækkaðrar plasmabéttu mídazólams og annarra bensódíasepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (alprasólams og tríasólams) í huga þegar þessi virku lyf eru gefin samhliða netúpítant/palónósetrónhlykjum.

Serótónínvirk lyf (t.d. sértækir serótónín-endurupptökuhemlar og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar)

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir samhliða notkun 5-HT₃-blokka og annarra serótónírvirkra lyfja (þ.m.t. sértækra serótónín-endurupptökuhemla svo sem flúóxetíns, paroxetíns, sertralíns, flúvoxamíns, cítalóprams og escítalóprams og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla svo sem venlafaxíns og duloxetíns (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahlvörf Akynzeo

Netúpítant umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og því getur gjöf þess samhliða lyfjum sem hamla eða hvetja virkni CYP3A4 haft áhrif á plasmabéttu netúpítants. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 (t.d. ketókónasól) og forðast skal gjöf samhliða öflugum hvötum á CYP3A4 (t.d. rífampisíni). Enn fremur skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem samhliða fá virk lyf til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil, svo sem cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín.

Áhrif ketókónasóls og rífampisíns

Gjöf CYP3A4-hemilsins ketókónasóls samhliða netúpítant/palónósetrónhlykjum jók AUC-gildi netúpítants 1,8-falt og C_{max} 1,3-falt samanborið við gjöf netúpítant/palónósetrónhlykja, einna sér. Gjöf samhliða ketókónasóli hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf palónósetróns. Gjöf CYP3A4-hvatans rífampisíns ásamt Akynzeo einu sér lækkaði AUC-gildi netúpítants 5,2-falt og C_{max} 2,6-falt. Samhliða gjöf rífampisíns hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf palónósetróns. Þar af leiðandi skal

gæta varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 (t.d. ketókónasól) og forðast skal gjöf samhliða öflugum hvötum (t.d. rífampisíni) á CYP3A4.

Aðrar milliverkanir

Ólíklegt er að netúpítant/palónósetrónhylki hafi milliverkanir við lyf sem eru P-gp hvarfefni. Netúpítant er ekki hvarfefni fyrir P-gp. Þegar netúpítant var gefið á 8. degi 12 daga meðferðar með dígoxíni sáust engar breytingar á lyfjahvörfum dígoxíns.

Ólíklegt er að netúpítant og umbrotsefni þess hamli útflæðisflutningspróteininu BCRP og glúkúróntengingarísóensímínu UGT2B7 og ef svo er, hefur það litla klíniska þýðingu.

In vitro rannsóknir sýna að netúpítant hamlar UGT2B7, en ekki er ljóst hve mikil slík áhrif eru við klínískar aðstæður. Varúð er ráðlögð þegar netúpítant er gefið í samsettri meðferð með lyfi til inntöku sem er hvarfefni þessa ensíms (t.d. zídóvúdíni, valpróínsýru eða morfíni).

In vitro rannsóknir benda til þess að netúpítant hamli útflæði BCRP flutningspróteinsins. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki ljóst.

In vitro rannsóknir sýna að netúpítant er hemill á P-gp. Í rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði netúpítant ekki áhrif á útsetningu fyrir dígoxíni, sem er P-gp hvarfefni, en jók hins vegar C_{max} þess 1,09-falt [90% CI 0,9-1,31]. Ekki er útilokað að þessi áhrif geti verið meira áberandi og þá verið klínískt mikilvæg hjá krabbameinssjúklingum, einkum þeim sem eru með óeðlilega nýrnastarfsemi. Því er varúð ráðlögð þegar netúpítant er gefið í samsettri meðferð með dígoxíni eða með öðrum P-gp hvarfefnum svo sem dabigatrani eða kolkisíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri mega ekki vera þungaðar eða verða þungaðar meðan þær eru á meðferð með netúpítant/palónósetrónhylkjum. Áður en meðferð hefst skal gera þungunarpróf á öllum konum sem ekki hafa haft tíðahvörf. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð með lyfinu lýkur.

Meðganga

Netúpítant

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun netúpítants á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þ.m.t. vansköpunarvaldandi áhrif hjá kanínum án öryggismarka (sjá kafla 5.3).

Palónósetrón

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun palónósetróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa palónósetróns með tilliti til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Netúpítant/palónósetrónhylki eru ekki ætluð til notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort palónósetrón eða netúpítant skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Netúpítant/palónósetrónhylki má ekki nota meðan á brjóstagjöf stendur. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Netúpítant

Engin áhrif á frjósemi hafa komið fram í dýrarannsóknum.

Palónósetrón

Hrörnun þekjuvefs sáðpípla hefur greinst í rannsóknum á rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Netúpítant/palónósetrónhylki hafa væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem lyfið getur valdið sundli, svefnhöfða og þreytu skal vara sjúklinga við að aka bíl eða nota vélar ef þeir fá slík einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengar aukaverkanir sem greint var frá í tengslum við netúpítant/palónósetrónhylki voru höfuðverkur (3,6%), hægðatregða (3,0%) og þreyta (1,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>			Blöðrubólga
<i>Blóð og eitlar</i>		Daufkyrningafæð	Hvítfrumnafæð
		Hvítfrumnafjölgun	Eitilfrumnafjölgun
<i>Efnaskipti og næring</i>		Minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun
<i>Geðræn vandamál</i>		Svefnleysi	Bráð geðrof
			Skapbreytingar
			Svefntruflanir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuð-verkur	Sundl	Skert snertiskyn
			Svefnhöfgi
<i>Augu</i>			Tárubólga
			Þokusýn
<i>Eyru og vöndarhús</i>		Svimi	Eyrnasuð
<i>Hjarta</i>		Fyrstu gráðu gáttasleglarof	Hjartsláttaróregla
		Hjartavöðvakvilli	Annarar gráðu gáttasleglarof
		Leiðnitruflanir	Vinstra greinrof
		Hraðtaktur	Hægra greinrof
			Míturlokuleki
			Blóðþurrð í hjartavöðva
			Aukaslög frá sleglum
<i>Æðar</i>		Hár blóðþrýstingur	Roðakast
			Lágur blóðþrýstingur
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Hiksti	
<i>Meltingarfæri</i>	Hægða-tregða	Þaninn kviður	Munnþurrkur
		Kviðverkir	Kyngingarerfiðleikar
		Niðurgangur	Ropi
		Meltingartruflanir	Gyllinæð
		Vindgangur	Skán á tungu
		Ógleði	Uppköst
<i>Húð og undirhúð</i>		Hármissir	Roði
		Ofsakláði	Kláði
			Útbrot
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			Bakverkur
			Verkir í útlimum

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta	Þróttleysi	Hitatilfinning
			Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta
			Bragðskynstruflanir
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		Hækkun lifrartransamínasa	Hækkun bilirúbíns í blóði
		Hækkun alkalísks fosfataa í blóði	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði
		Hækkun kreatíníns í blóði	Hækkun kreatínfosfókínasa MB í blóði
		QT-lenging á hjartalínuriti	Hækkun þvagefnis í blóði
			ST-lækkun á hjartalínuriti
			Óeðlilegt ST-T bil
			Hækkun mýóglóbíns í blóði
			Fjölgun daufkyrninga
			Hækkun trópóníns

Gögn fengin eftir markaðssetningu sýna að aukaverkanir eru almennt svipaðar þeim sem sást í klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Netúpítant:

Ekki er hægt að rekja neinar algengar aukaverkanir til netúpítants, nýja lyfsins í samsetta lyfinu.

Palónósetrón:

Tilkynnt hefur verið um tilvik hægðatregðu og hægðastíflu sem hefur þarfnast sjúkráðsinnlagnar í tengslum við 0,75 mg af palónósetróni.

Auk þess hefur verið greint frá þrota í augum, öndunarerfiðleikum og vöðvaverkjum sem aukaverkunum af palónósetróni til inntöku, en þær hafa ekki komið fram meðan á þróun lyfsins stóð. Allar þessar aukaverkanir voru sjaldgæfar.

Örsjaldan hafa komið fyrir tilvik bráðaofnæmis, bráðaofnæmisviðbragða/bráðaofnæmislíkra viðbragða og losts við notkun palónósetróns í bláæð eftir að það kom á markað. Einkennin geta m.a. verið ofsakláði, kláði, ofnæmisjúgur, lágur blóðþrýstingur, þrengsli í koki, þyngsli fyrir brjósti, andþrengsli og meðvitundarleysi.

Einnig hefur verið tilkynnt um serótónínheilkenni. Einkennin geta m.a. verið skjálfti, æsingur, svitnun, vöðvakippir í hreyfingum, ofspenna og hiti.

Netúpítant og palónósetrón samsetning í hylki:

Lyfið getur einnig innihaldið örlítið af lesitíni úr soja. Því skal hafa náið eftirlit með sjúklingum sem hafa þekkt ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja, m.t.t. einkenna um ofnæmisviðbrögð. Einkennin gera m.a. verið ofsakláði, húðútbrot, kláði, erfiðleikar við að anda eða kyngja, þroti í munni, andliti, vörum, tungu eða koki og stundum blóðþrýstingsfall.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Samkvæmt reynslu hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru útsettir fyrir 600 mg af netúpítanti ásamt 1,50 mg af palónósetróni eru möguleg einkenni bráðar ofskömmtunar höfuðverkur, sundl, hægðatregða, kvíði, hjartsláttarónot, alsæluhugarástand og verkir í fótleggjum. Ef um ofskömmtun er að ræða skal hætta gjöf lyfsins og veita almenna stuðningsmeðferð og eftirlit. Vegna virkni netúpítants og palónósetróns gegn uppköstum, er ekki víst að hægt sé að valda uppköstum með lyfjum. Rannsóknir á skilun hafa ekki verið gerðar. Hins vegar er ólíklegt að skilun sé árangursrík meðferð við ofskömmtun, vegna mikils dreifingarrúmmáls palónósetróns og netúpítants.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, serótónín-5-HT₃-blokkar, ATC-flokkur: A04AA55.

Verkunarháttur

Netúpítant er sértækur blokki á „substance P/neurókínín 1“ (NK₁) viðtaka hjá mönnum. Palónósetrón er 5-HT₃ viðtakablokki með mikla bindisækni í þennan viðtaka og litla eða enga sækni í aðra viðtaka. Krabbameinslyf valda ógleði og uppköstum með því að örva losun serótóníns frá „enterochromaffin“ frumum í smáþörmum. Serótónín virkjar síðan 5-HT₃ viðtaka sem staðsettir eru á aðlægri skreyjtaug (e. vagal afferent) til þess að framkalla ógleði og uppköst.

Síðkomin uppköst hafa verið tengd virkjun neurokíníns 1 (NK₁) viðtaka af takýkínín ætt (sem eru víðs vegar í mið- og úttaugakerfinu) fyrir tilstilli „substance P“. Eins og sýnt hefur verið fram á bæði í *in vitro* og *in vivo* rannsóknnum, blokkar netúpítant „substance P“-miðlaða svörun.

Sýnt var fram á að netúpítant fer yfir blóð-heilaþröskuld og er binding við NK₁ viðtaka 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% og 76,0% í rákajarna eftir 6, 24, 48, 72 og 96 klst., talið upp í sömu röð, eftir gjöf 300 mg af netúpítanti.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á að gjöf Akynzeo til inntöku í samsettri meðferð með dexametasóni kemur í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum og meðalmiklum uppköstum, í tveimur aðskildum lykilrannsóknnum.

Rannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum (e. Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC))

Í fjölsetra, slembiraðaðri, samhliða, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn sem tók til 694 sjúklinga voru verkun og öryggi stakra skammta af netúpítanti til inntöku í samsettri meðferð með palónósetróni til inntöku, borin saman við stakan skammt af palónósetróni til inntöku hjá krabbameinssjúklingum sem voru á meðferð með krabbameinslyfi sem innihélt cisplatín (miðgildi skammtastærðar = 75 mg/m²). Verkun Akynzeo var metin hjá 135 sjúklingum sem fengu stakan skammt til inntöku (300 mg af netúpítanti og 0,5 mg af palónósetróni) og 136 sjúklingum sem fengu 0,5 mg af palónósetróni einu sér til inntöku.

Meðferðaráætlun fyrir Akynzeo arm og palónósetrón 0,5 mg arm rannsóknarinnar er sett fram í töflunni hér á eftir.

Tafla 2: Meðferð gegn ógleði og uppköstum, til inntöku — HEC rannsókn

Meðferðaráætlun	Dagur 1	Dagar 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (Netúpítant 300 mg + Palónósetrón 0,5 mg) Dexametasón 12 mg	Dexametasón 8 mg einu sinni á sólarhring
Palónósetrón	Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 20 mg	Dexametasón 8 mg tvisvar á sólarhring

Aðalendapunktur verkunar var tíðni fullkominnar svörunar (skilgreind sem engin uppköst, engin hjálparlyf) innan 120 klst. (heildarfasi) eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar sem veldur miklum uppköstum.

Samantekt á lyknilniðurstöðum úr þessari rannsókn er sett fram í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga á krabbameinslyfjameðferð með cisplatíni sem sýndu svörun, sett fram eftir meðferðarhópi og fasa

	Akynzeo N=135 %	Palónósetrón 0,5 mg N=136 %	p-gildi
Aðalendapunktur			
Fullkomin vernd			
Heildarfasi [§]	89,6	76,5	0,004
Aðrir meginendapunktar			
Fullkomin svörun			
Bráðafasi [‡]	98,5	89,7	0,007
Síðari fasi [†]	90,4	80,1	0,018
Engin uppköst			
Bráðafasi	98,5	89,7	0,007
Síðari fasi	91,9	80,1	0,006
Heildarfasi	91,1	76,5	0,001
Engin veruleg ógleði			
Bráðafasi	98,5	93,4	0,050
Síðari fasi	90,4	80,9	0,004
Heildarfasi	89,6	79,4	0,021

[‡] Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir cisplatínmeðferð.

[†] Síðari fasi: 25 til 120 klst. eftir cisplatínmeðferð.

[§] Í heild: 0 til 120 klst. eftir cisplatínmeðferð.

Rannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum (e. Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC))

Í fjölsetra, slembiraðaðri, samhliða, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi sem gerð var til að meta yfirburði, voru verkun og öryggi eftir einn skammt af Akynzeo til inntöku borin saman við einn 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku hjá krabbameinssjúklingum sem áttu að fá fyrstu lotu meðferðar með antrasýklíni og cýklófosfamíði til meðferðar við illkynja æxli. Þegar rannsóknin fór fram var meðferð sem innihélt antrasýklín og cýklófosfamíð talin valda meðalmiklum uppköstum.

Nýlegar leiðbeiningar hafa uppfært það í mikil uppköst. Allir sjúklingarnir fengu stakan skammt af dexametasóni til inntöku.

Tafla 4: Meðferð gegn ógleði og uppköstum, til inntöku — MEC rannsókn

Meðferðaráætlun	Dagur 1	Dagur 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo Netúpítant 300 mg Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 12 mg	Engin meðferð gegn ógleði og uppköstum
Palónósetrón	Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 20 mg	Engin meðferð gegn ógleði og uppköstum

Eftir að 1. meðferðarlotu var lokið gátu sjúklingar valið að taka þátt í framlengingu meðferðar í nokkrar lotur og fá sömu meðferð og í 1. lotu. Engin fyrirfram ákveðin takmörkun var á fjölda endurtekinna lota fyrir hvern sjúkling. Alls fengu 1450 sjúklingar rannsóknarlyf (Akynzeo n=725; Palónósetrón n=725). Af þeim luku 1438 sjúklingar (98,8%) 1. lotu og 1286 sjúklingar (88,4%) héldu áfram í framlengdri meðferð í nokkrar lotur. Alls fengu 907 sjúklingar (62,3%) framlengingu í nokkrar lotur í allt að hámarki átta meðferðarlotur.

Alls fengu 724 sjúklingar (99,9%) meðferð með cýklófosfamíði. Allir sjúklingarnir fengu auk þess meðferð með annaðhvort doxorúbisíni (68,0%) eða epirúbisíni (32,0%).

Aðalendapunktur verkunar var tíðni fullkominnar svörunar í síðari fasanum, 25-120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Samantekt á lykilatriðum úr þessari rannsókn er sett fram í töflunni hér á eftir.

Tafla 5: Hlutfall sjúklinga á krabbameinslyfjameðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði sem sýndu svörun, sett fram eftir meðferðarhópi og fasa – 1. lota

	Akynzeo N=724 %	Palónósetrón 0,5 mg N=725 %	p-gildi*
Aðalendapunktur			
Fullkomin svörun			
Síðari fasi [†]	76,9	69,5	0,001
Aðrir meginendapunktur			
Fullkomin svörun			
Bráðafasi [‡]	88,4	85,0	0,047
Heildarfasi [§]	74,3	66,6	0,001
Engin uppköst			
Bráðafasi	90,9	87,3	0,025
Síðari fasi	81,8	75,6	0,004
Heildarfasi	79,8	72,1	<0,001
Engin veruleg ógleði			
Bráðafasi	87,3	87,9	N.S.

	Akynzeo N=724 %	Palónósetrón 0,5 mg N=725 %	p-gildi*
Síðari fasi	76,9	71,3	0,014
Heildarfasi	74,6	69,1	0,020

* p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi, lagskipt eftir aldurshópi og svæði.

‡Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

†Síðari fasi: 25 til 120 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

§Í heild: 0 til 120 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

Sjúklingar fengu áframhaldandi meðferð í endurteknum lotum, í allt að 7 lotur af krabbameinslyfjameðferð til viðbótar. Virkni Akynzeo gegn ógleði og uppköstum hélst gegnum allar endurteknu loturnar hjá sjúklingunum sem héldu áfram, í hverri einustu lotu.

Áhrif ógleði og uppkasta á daglegt líf sjúklinga var metið samkvæmt FLIE-staðli (e. Functional Living Index–Emesis). Hlutfall sjúklinga þar sem heildaráhrif á daglegt líf voru engin var 6,3% hærra (p-gildi = 0,005) í Akynzeo hópnum (78,5%) en í palónósetrón hópnum (72,1%).

Rannsókn á öryggi notkunar í endurteknum lotum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum eða krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum

Í aðskilinni rannsókn var alls 413 sjúklingum, sem voru að fá upphafsmeðferð með endurteknum lotum af krabbameinslyfjameðferð (þ.m.t. karbóplatíni, cisplatíni, oxaliplatíni og doxorubísíni), slembiraðað til að fá annaðhvort Akynzeo (n=309) eða aprepitant og palónósetrón (n=104). Öryggi og verkun hélst meðan á öllum lotum stóð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Akynzeo hjá öllum undirhópum barna til fyrirbyggjandi meðferðar við bráðri og síðkominni ógleði og uppköstum í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatín og veldur miklum uppköstum og krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Netúpítant

Upplýsingar um heildaraðgengi netúpítants hjá mönnum liggja ekki fyrir, en samkvæmt niðurstöðum tveggja rannsókna á netúpítanti til gjafar í bláæð er aðgengi hjá mönnum áætlað yfir 60%.

Í rannsóknum á stökum skömmtum til inntöku var netúpítant mælanlegt í plasma 15 mínútum til 3 klst. eftir inntöku. Plamaþéttni fylgdi fyrsta stigs frásogsferli og náði C_{max} á um það bil 5 klst. Hækkun á C_{max} og AUC-gildi var umfram hlutfallslega hækkun af skömmtum sem voru frá 10 mg til 300 mg.

Hjá 82 heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 300 mg skammt af netúpítanti til inntöku var hámarksþéttni netúpítants í plasma (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (meðaltal $\pm$ SD) og miðgildi tímans fram að hámarksþéttni (T_{max}) var 5,25 klst., AUC var 15.032 ± 6.858 klst. ng/ml. Í samanlagðri greiningu var útsetning fyrir netúpítanti meiri hjá konum en körlum. Hækkun C_{max} var 1,31-föld, hækkun á AUC-gildi var 1,02 föld og lenging helmingunartíma var 1,36-föld.

Netúpítant AUC_{0-∞} hækkaði 1,1-falt og C_{max} hækkaði 1,2-falt eftir fituríka máltíð.

Palónósetrón

Eftir inntöku frásogast palónósetrón vel og nær heildaraðgengi 97%. Eftir staka skammta til inntöku með notkun jafnaðrar lausnar var hámarksþéttni (C_{max}) palónósetróns að meðaltali, sem og svæðið undir þéttiferlinum ($AUC_{0-\infty}$), í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 3,0 til 80 $\mu\text{g/kg}$ hjá heilbrigðum einstaklingum.

Hjá 36 heilbrigðum körlum og konum sem fengu stakan 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku var hámarksplasmaþéttni (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (meðaltal $\pm$ SD) og tíminn fram að hámarksþéttni (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ klst. Hjá konum ($n=18$) var AUC að meðaltali 35% hærra og C_{max} að meðaltali 26% hærra en hjá körlum ($n=18$). Hjá 12 krabbameinssjúklingum sem fengu stakan 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku einni klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð, var C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{max} var $5,1 \pm 5,9$ klst. AUC var 30% hærra hjá krabbameinssjúklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum. Fíturík máltíð hafði ekki áhrif á C_{max} og AUC palónósetróns til inntöku.

Dreifing

Netúpítant

Eftir að krabbameinssjúklingum var gefinn stakur 300 mg skammtur af netúpítanti einkenndist dreifing netúpítants af tveggja hólfa líkani með áætlað miðgildi altækrar úthreinsunar 20,5 l/klst. og mikið dreifingarrúmmál í miðhólfi (486 l). Binding netúpítants og tveggja umbrotsefna þess, M1 og M3, við plasmaprótein hjá mönnum er >99% við þéttni á bilinu 10 til 1500 ng/ml. Þriðja meginumbrotsefnið, M2, er >97% bundið plasmapróteinum.

Palónósetrón

Dreifingarrúmmál palónósetróns er um það bil $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Um það bil 62% af palónósetróni er bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Netúpítant

Þrjú umbrotsefni hafa greinst í plasma hjá mönnum eftir skammta sem eru 30 mg og stærri af netúpítanti til inntöku (desmetýlafleiðan, M1; N-oxíðafleiðan, M2; og OH-metýlafleiðan, M3). Rannsóknir á *in vitro* umbrotum hafa bent til þess að CYP3A4, og í minna mæli CYP2D6 og CYP2C9, eigi þátt í umbrotum netúpítants. Eftir gjöf staks 300 mg skammts af netúpítanti til inntöku var hlutfallið milli meðalþéttni netúpítants í plasma og geislavirkni í plasma á bilinu 0,13 til 0,49 á 96 klukkustunda tímabili eftir skammtinn. Hlutfallið var háð tíma og lækkuðu gildin smám saman eftir að 24 klst. voru liðnar frá inntöku, sem sýnir að netúpítant umbrotnar hratt. C_{max} var um það bil 11%, 47% og 16% af móðurlyfinu fyrir M1, M2 og M3, talið upp í sömu röð. M2 hafði lægsta AUC-gildið miðað við móðurlyfið (14%) en AUC-gildi fyrir M1 var um það bil 29% og fyrir M3 u.þ.b. 33% af móðurlyfinu. Sýnt var fram á að M1, M2 og M3 umbrotsefnin voru öll lyfjafræðilega virk í lyfjahvarfalíkani fyrir dýr og var M3 virkast og M2 minnst virkt.

Palónósetrón

Brotthvarf palónósetróns verður eftir mörgum leiðum og um það bil 50% umbrotna yfir í tvö aðalumbrotsefni: N-oxíðpalónósetrón og 6-S-hýdroxýpalónósetrón. Þessi umbrotsefni hafa minna en 1% af 5-HT₃ viðtakablokkavirkni palónósetróns. Rannsóknir á umbrotum *in vitro* benda til þess að CYP2D6, og í minna mæli CYP3A4 og CYP1A2, eigi þátt í umbrotum palónósetróns. Hins vegar er ekki marktækur munur á klínískum lyfjahvarfabreytum milli lyfja sem valda litlum umbrotum á hvarfefnum CYP2D6 og lyfja sem valda miklum umbrotum á þeim.

Brotthvarf

Netúpítant

Eftir gjöf staks skammts af Akynzeo verður brotthvarf netúpítants úr líkamanum á veldisháðan hátt (e. multi-exponential), með helmingunartíma brotthvarfs að meðaltali 88 klst. hjá krabbameinssjúklingum. Úthreinsun í nýrum er ekki marktæk brotthvarfsleið fyrir netúpítant-tengdar einingar. Að meðaltali er sá hluti netúpítantskammts til inntöku sem útskilst óbreyttur í þvagi innan við 1%, en alls komu 3,95% af geislavirka skammtinum fram í þvagi og 70,7% í hægðum.

Um það bil helmingur geislavirkinnar sem gefin er til inntöku sem [^{14}C]-netúpítant kom fram í þvagi og hægðum innan 120 klst. frá skammtagjöf. Áætlað var að brotthvarfi eftir báðum leiðum væri lokið á 29.-30. degi eftir inntöku skammtsins.

Palónósetrón

Eftir að sex heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur 0,75 mg skammtur af [^{14}C]-palónósetróni til inntöku útskildust 85% til 93% af heildargeislavirkninni í þvagi og brotthvarf 5% til 8% varð með hægðum. Magn óbreytts palónósetróns sem útskildist í þvagi var um það bil 40% af gefnum skammti. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 0,5 mg hylki af palónósetróni var lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) palónósetróns 37 ± 12 klst. (meðaltal $\pm$ SD) og hjá krabbameinssjúklingum var $t_{1/2}$ 48 ± 19 klst. Eftir stakan skammt af u.þ.b. 0,75 mg af palónósetróni til gjafar í bláæð, var heildarúthreinsun palónósetróns úr líkamanum hjá heilbrigðum einstaklingum 160 ± 35 ml/klst./kg (meðaltal $\pm$ SD) og úthreinsun um nýru var $66,5 \pm 18,2$ ml/klst./kg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Netúpítant

Hámarksþéttni og heildarútsetning fyrir netúpítanti var aukin hjá einstaklingum með væga ($n=8$), miðlungsmikla ($n=8$) og verulega ($n=2$) skerta lifrarstarfsemi samanborið við paraða heilbrigða einstaklinga þó að um væri að ræða áberandi einstaklingsbundinn breytileika bæði hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir netúpítanti ($C_{\max}$, AUC_{0-t} og $\text{AUC}_{0-\infty}$) samanborið við paraða heilbrigða einstaklinga var 11%, 28% og 19% meiri hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 70%, 88% og 143% meiri hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, talið upp í sömu röð. Þannig að aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi ≥ 9).

Palónósetrón

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á heildarúthreinsun palónósetróns úr líkamanum samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þó að lokahelmingunartími brotthvarfs sé lengdur og altæk útsetning fyrir palónósetróni sé að meðaltali meiri hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi gefur það ekki tilefni til skammtaminnkunar.

Skert nýrnastarfsemi

Netúpítant

Engar sértækar rannsóknir voru gerðar til að meta netúpítant hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í ADME-rannsókninni útskildust innan við 5% af öllu netúpítant-tengdu efni í þvagi og innan við 1% af netúpítantskammtinum útskildist óbreytt í þvagi og því væri uppsöfnun netúpítants eða umbrotsefna eftir stakan skammt hverfandi. Ennfremur sýndi lyfjahvarfarannsókn á hópum enga fylgni milli lyfjahvarfabreyta netúpítants og merkja um truflun á nýrnastarfsemi.

Palónósetrón

Væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur palónósetróns. Altæk útsetning fyrir palónósetróni til gjafar í bláæð jókst um u.þ.b. 28% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi miðað við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá hópum höfðu sjúklingar með minnkaða kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) einnig minnkaða úthreinsun palónósetróns, en sú minnkun myndi ekki leiða til marktækrar breytingar á útsetningu fyrir palónósetróni.

Því er hægt að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi Akynzeo án aðlögunar skammta.

Hvorki netúpítant né palónósetrón hafa verið metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Palónósetrón

Í forklínískum rannsóknum komu eiturveirverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klínískan notkun. Forklínískar rannsóknir sýna að palónósetrón, þó eingöngu við háa þéttni, getur lokað jónagöngum sem taka þátt í afskautun og endurskautun í sleglum og þannig lengt hrifspennu. Hrönnun þekjuvefs sáðpípla kom fyrir í tengslum við palónósetrón eftir rannsókn á eiturveirverkunum hjá rottum eftir endurtekna skammta til inntöku í einn mánuð. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu né þroska eftir fæðingu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknum um flutning yfir fylgju (sjá kafla 4.6). Palónósetrón veldur ekki stökkbreytingum. Stórir skammtar af palónósetróni (hver skammtur olli að minnsta kosti 15-faldri útsetningu hjá mönnum) sem gefnir voru daglega í tvö ár ollu aukinni tíðni æxla í lifur, æxlisvaxtar í innkirtlum (skjaldkirtli, heiladingli, brisi og nýrnahettumerg) og æxla í húð hjá rottum en ekki hjá músum. Undirliggjandi verkunarháttur er ekki að fullu ljós, en vegna þess hve stórir skammtar voru notaðir og þar sem lyfið er ætlað til stakrar notkunar hjá mönnum hafa þessar niðurstöður ekki áhrif á klínískan notkun.

Netúpítant og samsett meðferð með palónósetróni

Í forklínískum rannsóknum sem beindust að lyfjafræðilegu öryggi og eiturveirverkunum eftir staka og endurtekna skammta komu eiturveirverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klínískan notkun. Uppsöfnun fosfólípíða (froðukenndar átfrumur) hefur sést eftir endurtekna gjöf netúpítants hjá rottum og hundum. Áhrifin voru afturkræf eða afturkræf að hluta eftir afturbatátímabilið. Mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að netúpítant og umbrotsefni þess sem og samsett meðferð með palónósetróni geti, þó eingöngu við mjög háa þéttni, lokað jónagöngum sem eiga þátt í afskautun og endurskautun í sleglum og lengt hrifspennu. Dýrarannsóknir á áhrifum netúpítants á æxlun benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aukin tíðni óeðlilegrar stöðu útlíma og loppa, samvaxtar bringubeinsliðar og vöntun á myndun aukalungnablaðs sást hjá kaninum eftir gjöf 10 mg/kg/sólarhring eða meira af netúpítanti einu sinni á sólarhring meðan á líffæramyndun stóð. Í forkönnun sem gerð var hjá kaninum til að finna skammtabil komu klofinn gómur, lítill augu (e. microphthalmia) og vöntun á augasteini (e. aphakia) fram hjá fjórum fósturum í sama goti hjá hópnum sem fékk 30 mg/kg/sólarhring. Mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt. Engar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknum um netúpítant með tilliti til flutnings yfir fylgju eða brjóstgjafa. Netúpítant veldur ekki stökkbreytingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hart hylki, innihald

Netúpítant töflur

Örkristallaður sellulósi (E460)

Súkrósa-lárinisýru-esterar

Póvídon K-30

Natríumkroskarmellósi

Hýdreruð kísilkvoða

Natríumsterýlfúmarat

Magnésíumsterat

Palónósetrón mjúk hylki

Innihald mjúks hylkis

Glýseról einkaprýlkapróat (tegund I)

Glýseról

Pólyglýserýlóleat

Hreinsað vatn

Bútýlhýdroxýanísól (E320)

Skel á mjúku hylki

Gelatín

Glýseról

Sorbítól (E420)

1,4 sorbítan

Títantvíoxíð (E171)

Hart hylki, skel

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljái gljálakks (esteraður að hluta)

Svart járnnoxíð (E172)

Própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynnupakkning.

Pakkningastærð með einu hörðu hylki eða 4 x 1 hörðu hylki í rofnum stakskammta þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. maí 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. janúar 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti (sem klóríðhýdróklóríð), sem jafngildir 197,5 mg af netúpítanti og 0,25 mg af palónósetróni (sem hýdróklóríð).

Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 4,7 mg af fosnetúpítanti sem jafngildir 3,95 mg af netúpítanti og 0,005 mg af palónósetróni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur um það bil 24,8 mg af natríum.

Ef lausnin er blönduð og þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, inniheldur lokalausnin um það bil 202 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít eða beinhvít, formlaust duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Akynzeo er ætlað fullorðnum til:

- að koma í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatín sem veldur miklum uppköstum.
- að koma í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 235 mg/0,25 mg (innihald eins hettuglass af dufti, blandað og þynnt) sem gefa skal með innrennsli á 30 mínútum, um það bil 30 mínútum fyrir upphaf hverrar lotu krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 6.6).

Við lok innrennslisgjafar skal skola innrennslisslönguna með sömu burðarlausn til þess að tryggja gjöf alls lyfsins.

Minnska skal ráðlagðan skammt af dexametasóni um u.þ.b. 50% þegar samsetning fosnetúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs er gefin samhliða (sjá kafla 4.5 og skammtaáætlun í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum. Gæta skal varúðar þegar lyfið er notað hjá sjúklingum eldri en 75 ára vegna hins langa helmingunartíma virku efnanna og takmarkaðrar reynslu hjá þessum hópi.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Útskilnaður netúpítants um nýru er hverfandi. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfabreyttur palónósetróns. Altæk heildarútsetning fyrir palónósetróni til notkunar í bláæð jókst um u.þ.b. 28% við verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf palónósetróns og netúpítants hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar og engar upplýsingar um öryggi og verkun samsetningar fosnetúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs hjá þessum sjúklingum liggja fyrir. Því skal ekki nota lyfið hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi 5-8). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi ≥ 9). Vegna þess að notkun hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi getur tengst aukinni útsetningu fyrir netúpítanti skal nota lyfið með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Akynzeo hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Gefa skal lyfið í bláæð. Ákjósanlegast er að gefa lyfið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægðatregða

Þar sem palónósetróni getur lengt þann tíma sem tekur hægðirnar að fara um ristilinn, þarf að hafa eftirlit með sjúklingum sem hafa sögu um hægðatregðu eða meðalbráða garnastíflu eftir gjöf lyfsins (sjá kafla 4.8).

Serótónínheilkenni

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni við notkun 5-HT₃-viðtakablokka, ýmist einna sér eða í samsettri meðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum (þ.m.t. sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum og serótónín-noradrenalin-endurupptökuhæmlum). Mælt er með viðeigandi eftirliti með sjúklingum með tilliti til einkenna sem líkjast serótónínheilkenni (sjá kafla 4.8).

Lenging QT-bils

Hjartalínuritsrannsókn var gerð hjá fullorðnum heilbrigðum sjálfbóðaliðum, konum og körlum, sem fengu netúpítant til inntöku, annaðhvort 200 mg ásamt 0,5 mg af palónósetróni til inntöku eða 600 mg ásamt 1,5 mg af palónósetróni til inntöku. Rannsóknin sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif á breytur á hjartalínuriti: hæsta áætlaða gildi (e. point estimate) fyrir QTc-bil fyrir lyfleysu og leiðrétt miðað við upphafsgildi var 7,0 ms (einhliða efri 95% öryggismörk 8,8 ms), sem sást 16 klst. eftir gjöf skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar (600 mg af netúpítanti og 1,5 mg af palónósetróni). Efri 95% öryggismörkin fyrir áætluð gildi fyrir lyfleysu og QtcI fyrir lyfleysu leiðrétt miðað við upphafsgildi var stöðugt innan 10 ms á öllum tímupunktum í 2 sólarhringa eftir gjöf lyfsins.

Hins vegar, þar sem samsetning netúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs inniheldur 5-HT₃-viðtakablokka skal gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem lengja QT-bilið og hjá sjúklingum sem eru með eða eru líklegir til að fá lengingu á QT-bili. Þetta á við um sjúklinga sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, truflanir á jafnvægi blóðsalta, hjartabilun, hægan og óreglulegan hjartslátt eða leiðnitruflanir í hjarta og sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT-lengingu eða truflun á jafnvægi blóðsalta. Leiðréttu verður of lág gildi kalíums og magnesíums í blóði áður en lyfið er gefið.

Lyfið á ekki að nota til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst dagana eftir krabbameinslyfjameðferð ef það er ekki í tengslum við gjöf annarrar krabbameinslyfjameðferðar.

Lyfið á ekki að nota til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir krabbameinslyfjameðferð.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þessa sjúklinga.

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum sem samhliða fá virk lyf til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil (sjá kafla 4.5).

Krabbameinslyf sem eru hvarfefni CYP3A4

Netúpítant er miðlungsöflugur hemill á CYP3A4 og getur aukið útsetningu fyrir krabbameinslyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4, t.d. dosetaxeli (sjá kafla 4.5). Því skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. aukinna eiturvekana af völdum krabbameinslyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, þ.m.t. írinótékans. Ennfremur gæti netúpítant einnig haft áhrif á verkun krabbameinslyfja sem þurfa virkjun með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur um það bil 24,8 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 1,24% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO). Ef lausnin er blönduð og þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, inniheldur lokalausnin um það bil 202 mg af natríum í hverjum skammti, sem jafngildir 10,1% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Þegar fosnetúpítant er gefið í bláæð umbrotnar það hratt í netúpítant. Líklegt er að milliverkanir verði við virk efni sem hafa milliverknir við netúpítant til inntöku, þegar fosnetúpítant er gefið í bláæð. Eftirfarandi upplýsingar eru fengnar úr rannsóknum sem gerðar voru á netúpítanti til inntöku og rannsóknum gerðum á fosnetúpítanti til notkunar í bláæð.

Hjá mönnum verður brotthvarf netúpítants aðallega með CYP3A4-miðluðum umbrotum í lifur og að örliðu leyti með útskilnaði í nýrum. Þegar mönnum er gefinn 300 mg skammtur er netúpítant hvarfefni

og miðlungsöflugur hemill á CYP3A4. Brotthvarf palónósetróns úr líkamanum verður bæði með útskilnaði í nýrum og með efnaskiptaferlum sem miðlað er af mörgum CYP-ensímum. Palónósetrón umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 og að litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP1A2 ísóensímanna. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum hefur palónósetrón hvorki hamlandi né hvetjandi áhrif á sýtókrom P450 ísóensím við klínískt mikilvæga þéttni.

Milliverkun milli netúpítants til inntöku og palónósetróns til inntöku

Engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir hafa komið fram milli netúpítants til inntöku og palónósetróns til inntöku.

Milliverkanir við CYP3A4 hvarfefni

Dexametasón

Gjöf staks 300 mg skammts af netúpítanti til inntöku eða staks 235 mg skammts af fosnetúpítanti til notkunar í bláæð samhliða dexametasóni samkvæmt skammtaáætlun (20 mg á 1. degi sem fylgt er eftir með 8 mg tvisvar á sólarhring á 2. til 4. degi) jók útsetningu fyrir dexametasóni marktækt á tíma- og skammtaháðan hátt. AUC_{0-∞} gildið (4. dagur) fyrir dexametasón jókst 2,4-falt, við samhliða gjöf 300 mg af netúpítanti eða 235 mg af fosnetúpítanti. Lyfjahvörf netúpítants voru óbreytt þegar það var gefið í samsettri meðferð með dexametasóni.

Því skal minnka skammt dexametasóns til inntöku um u.þ.b. 50% þegar það er gefið samhliða samsetningu netúpítants/palónósetrónhýdróklóríðs (sjá kafla 4.2).

Krabbameinslyf (dosetaxel, etópósíð, cýklófosfamíð)

Útsetning fyrir dosetaxeli jókst um 37% og fyrir etópósíði um 21%, þegar lyfin voru gefin samhliða netúpítant/palónósetrónhýdróklóríð hylkjum. Engin samsvarandi áhrif sáust af cýklófosfamíði eftir gjöf samhliða netúpítanti.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Þegar netúpítant/palónósetrón hylki voru gefin með stökum 60 µg skammti af etínýlestradíóli til inntöku og 300 µg af levónorgestreli hafði það engin marktæk áhrif á AUC-gildi etínýlestradíóls en jók AUC-gildi levónorgestrels 1,4-falt; klínísk áhrif á verkun hormónagetnaðarvarnarinnar eru ólíkleg. Engar mikilvægar breytingar á lyfjahvörfum komu fram.

Erýtrómýsín og mídazólám

Útsetning fyrir erýtrómýsín og mídazólami jókst um það bil 1,3-falt og 2,4-falt, talið upp í sömu röð, þegar hvort um sig var gefið með netúpítanti til inntöku. Þessi áhrif voru ekki talin klínískt mikilvæg. Lyfjahvörf netúpítants urðu hvorki fyrir áhrifum samhliða gjafar mídazólams né erýtrómýsíns. Hafa skal möguleg áhrif hækkaðrar plasmabéttni mídazólams og annarra bensódíasepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (alprasólams og tríasólams) í huga þegar þessi virku lyf eru gefin samhliða samsetningu netúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs.

Serótónvirk lyf (t.d. sértækir serótónín-endurupptökuhemlar og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar)

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir samhliða notkun 5-HT₃-blokka og annarra serótónvirkra lyfja (þ.m.t. sértækra serótónín-endurupptökuhemla svo sem flúoxetíns, paroxetíns, sertralíns, flúvoxamíns, cítalóprams og escítalóprams og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla svo sem venlafaxíns og duloxetíns (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf Akynzeo

Netúpítant umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og því getur gjöf þess samhliða lyfjum sem hamla eða hvetja virkni CYP3A4 haft áhrif á plasmabéttni netúpítants. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 (t.d. ketókónasól) og forðast skal gjöf samhliða öflugum hvötum á CYP3A4 (t.d. rífampísíni). Enn fremur skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem samhliða fá virk lyf til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa

þröngt meðferðarbil, svo sem cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín.

Áhrif ketókónasóls og rífampisíns

Gjöf CYP3A4-hemilsins ketókónasóls samhliða netúpítant/palónósetrón hylkjum til inntöku jók AUC-gildi netúpítants 1,8-falt og C_{max} 1,3-falt samanborið við gjöf Akynzeo eins sér. Gjöf samhliða ketókónasóli hafði ekki áhrif á lyfjahvörf palónósetróns.

Gjöf CYP3A4-hvatans rífampisíns ásamt Akynzeo til inntöku einu sér lækkaði AUC-gildi netúpítants 5,2-falt og C_{max} 2,6-falt. Samhliða gjöf rífampisíns hafði ekki áhrif á lyfjahvörf palónósetróns. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 (t.d. ketókónasól) og forðast skal gjöf samhliða öflugum hvötum (t.d. rífampisíni) á CYP3A4.

Aðrar milliverkanir

Ólíklegt er að fosnetúpítant/palónósetrón stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn hafi milliverkanir við lyf sem eru P-gp hvarfefni. Netúpítant er ekki hvarfefni fyrir P-gp. Þegar netúpítant var gefið á 8. degi 12 daga meðferðar með dígoxíni sáust engar breytingar á lyfjahvörfum dígoxíns.

Ólíklegt er að fosnetúpítant, netúpítant og umbrotsefni þess hamli útflæðisflutningspróteininu BCRP og ef svo er, hefur það litla klínísku þýðingu.

In vitro rannsóknir sýna að fosnetúpítant hamlar UGT2B7 / UGT2B15 og netúpítant hamlar UGT2B7, en ekki er ljóst hve mikil slík áhrif eru við klínískar aðstæður. Því er varúð ráðlögð þegar netúpítant og fosnetúpítant er gefið í samsettri meðferð með lyfi til inntöku sem er hvarfefni þessa ensíms (t.d. zídóvúdíni, valpróinsýru eða morfíni).

In vitro rannsóknir benda til þess að netúpítant hamli útflæði BCRP flutningspróteinsins. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki ljóst.

In vitro rannsóknir sýna að netúpítant er hemill á P-gp. Í rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði netúpítant ekki áhrif á útsetningu fyrir dígoxíni, sem er P-gp hvarfefni, en jók hins vegar C_{max} þess 1,09-falt [90% CI 0,9-1,31]. Ekki er útilokað að þessi áhrif geti verið meira áberandi og þá verið klínískt mikilvæg hjá krabbameinssjúklingum, einkum þeim sem eru með óeðlilega nýrnastarfsemi. Því er varúð ráðlögð þegar netúpítant er gefið í samsettri meðferð með dígoxíni eða með öðrum P-gp hvarfefnum svo sem dabigatrani eða kolkisíni.

Lyfhrifamilliverkanir

Akynzeo inniheldur 5-HT₃-viðtakablokka, palónósetrón sem gæti aukið lengingu QT-bils. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem lengja QT-bilið, þ.m.t. en ekki takmarkað við: levófloxacín, amýtríptylín, alfúzósin, azýtrómícín og arseníktríoxíð (sjá kafla 4.4).

Enn fremur skal gæta varúðar við samhliða notkun fosnetúpítants/palónósetróns og lyfja sem þekkt er að valda kalíumlækkun, svo sem ampicillín, albúteról, terbútalín, fúrósemíð og þíazíð, eða lyfja sem þekkt er að valda hægum hjartslætti, svo sem betablokkar, verapamíl, díltíazem, digitalis og lyf við hjartsláttaróreglu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri mega ekki vera þungaðar eða verða þungaðar meðan þær eru á meðferð með fosnetúpítant/palónósetrón stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn. Áður en meðferð hefst skal gera þungunarpróf á öllum konum sem ekki hafa haft tíðahvörf. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð með lyfinu lýkur.

Meðganga

Fosnetúpítant

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun fosnetúpítants eða netúpítants á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveðir á æxlun, þ.m.t. vansköpunarvaldandi áhrif hjá kaninum án öryggismarka (sjá kafla 5.3).

Palónósetrón

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun palónósetróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa palónósetróns með tilliti til eiturveðra á æxlun (sjá kafla 5.3).

Akynzeo ekki ætlað til notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort palónósetrón eða netúpítant skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Akynzeo má ekki nota meðan á brjóstgjöf stendur. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Fosnetúpítant

Engin áhrif á frjósemi hafa komið fram í dýrarannsóknum.

Palónósetrón

Hrörnun þekjuvefs sáðpípla hefur greinst í rannsóknum á rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla

Akynzeo hefur væg áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla. Þar sem lyfið getur valdið sundli, svefnhöfða og þreytu skal vara sjúklinga við að aka bíl eða nota vélar ef þeir fá slík einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengar aukaverkanir sem greint var frá í tengslum við Akynzeo voru höfuðverkur (3,6%), hægðatregða (3,0%) og þreyta (1,2%). Engar þessara aukaverkana voru alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>			Blöðrubólga
<i>Blóð og eitlar</i>		Daufkyrningafæð	Hvítfrumnafæð
		Hvítfrumnafjölgun	Eitilfrumnafjölgun
<i>Efnaskipti og næring</i>		Minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun
<i>Geðræn vandamál</i>		Svefnleysi	Bráð geðrof
			Skapbreytingar
			Svefntruflanir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuð-verkur	Sundl	Skert snertiskyn
			Svefnhöfgi
<i>Augu</i>			Tárubólga
			Þokusýn
<i>Eyru og vöndarhús</i>		Svimi	Eyrnasuð
<i>Hjarta</i>		Fyrstu gráðu gáttasleglarof	Hjartsláttaróregla
		Hjartavöðvakvilli	Annarar gráðu gáttasleglarof
		Leiðnitruflanir	Vinstra greinrof
		Hraðtaktur	Hægra greinrof
			Míturlokuleki
			Blóðþurrð í hjartavöðva
			Aukaslög frá sleglum
<i>Æðar</i>		Hár blóðþrýstingur	Roðakast
			Lágur blóðþrýstingur
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Hiksti	
<i>Meltingarfæri</i>	Hægða-tregða	Þaninn kviður	Munnþurrkur
		Kviðverkir	Kyngingarerfiðleikar
		Niðurgangur	Ropi
		Meltingartruflanir	Gyllinæð
		Vindgangur	Skán á tungu
		Ógleði	Uppköst
<i>Húð og undirhúð</i>		Hármissir	Roði
		Ofsakláði	Kláði
			Útbrot
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			Bakverkur
			Verkir í útlimum

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Þróttleysi	Hitatilfinning
			Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta
			Bragðskynstruflanir
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lifrartransamínasa	Hækkun bilirúbíns í blóði
		Hækkun alkalísks fosfataasa í blóði	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði
		Hækkun kreatíníns í blóði	Hækkun kreatínfosfókínasa MB í blóði
		QT-lenging á hjartalínuriti	Hækkun þvagefnis í blóði
			ST-lækkun á hjartalínuriti
			Óeðlilegt ST-T bil
			Hækkun mýóglóbíns í blóði
			Fjölgun daufkyrninga
			Hækkun trópóníns

Gögn fengin eftir markaðssetningu sýna að aukaverkanir eru almennt svipaðar þeim sem sást í klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Netúpítant:

Ekki er hægt að rekja neinar algengar aukaverkanir til netúpítants, nýja lyfsins í samsetta lyfinu.

Palónósetrón:

Tilkynnt hefur verið um tilvik hægðatregðu og hægðastíflu sem hefur þarfnast sjúkrahússinnlagnar í tengslum við 0,75 mg af palónósetróni.

Auk þess hefur verið greint frá þrota í augum, öndunarerfiðleikum og vöðvaverkjum sem aukaverkunum af palónósetróni til inntöku, en þær hafa ekki komið fram meðan á þróun samsetningarinnar netúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs stóð. Allar þessar aukaverkanir voru sjaldgæfar.

Örsjaldan hafa komið fyrir tilvik bráðaofnæmis, bráðaofnæmisviðbragða/bráðaofnæmislíkra viðbragða og losts við notkun palónósetróns í bláæð eftir að það kom á markað. Einkennin geta m.a. verið ofsakláði, kláði, ofnæmisbjúgur, lágur blóðþrýstingur, þrengsli í koki, þyngsli fyrir brjósti, andþrengsli og meðvitundarleysi.

Tilkynnt hefur verið um tilvik serótónínheilkennis við notkun palónósetróns eins sér. Einkennin geta m.a. verið skjálfti, æsingur, svitnun, vöðvakippir í hreyfingum, ofspenna og hiti.

Öryggi notkunar Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofns fyrir innrennslisþykki, lausnar var svipað og sést hefur við notkun Akynzeo 300 mg/0,5 mg harðra hylkja.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Samkvæmt reynslu hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru útsettir fyrir 600 mg af netúpítanti ásamt 1,50 mg af palónósetróni eru möguleg einkenni bráðar ofskömmtunar höfuðverkur, sundl, hægðatregða, kvíði, hjartsláttarónot, alsæluhugarástand og verkir í fótleggjum. Ef um ofskömmtun er að ræða skal hætta gjöf lyfsins og veita almenna stuðningsmeðferð og eftirlit. Vegna virkni netúpítants og palónósetróns gegn uppköstum, er ekki víst að hægt sé að valda uppköstum með lyfjum. Rannsóknir á skilun hafa ekki verið gerðar. Hins vegar er ólíklegt að skilun sé árangursrík meðferð við ofskömmtun, vegna mikils dreifingarrúmmáls palónósetróns og netúpítants.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, serótónín-5-HT₃-blokkar, ATC-flokkur: A04AA55.

Verkunarháttur

Netúpítant er sértækur blokki á „substance P/neurokínín 1“ (NK₁) viðtaka hjá mönnum.

Fosnetúpítant er forlyf netúpítants og þegar það er gefið í bláæð umbreytist það hratt í netúpítant (sjá kafla 5.2).

Palónósetrón er 5-HT₃ viðtakablokki með mikla bindisækni í þennan viðtaka og litla eða enga sækni í aðra viðtaka. Krabbameinslyf valda ógleði og uppköstum með því að örva losun serótóníns frá „enterochromaffin“ frumum í smáþörmum. Serótónín virkjar síðan 5-HT₃ viðtaka sem staðsettir eru á aðlægri skreyjtaug (e. vagal afferent) til þess að framkalla ógleði og uppköst.

Síðkomin uppköst hafa verið tengd virkjun neurokíníns 1 (NK₁) viðtaka af takýkínín ætt (sem eru víðs vegar í mið- og úttaugakerfinu) fyrir tilstilli „substance P“. Eins og sýnt hefur verið fram á bæði í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, blokkar netúpítant „substance P“-miðlaða svör.

Sýnt var fram á að netúpítant fer yfir blóð-heilaþröskuld og er binding við NK₁ viðtaka 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% og 76,0% í rákajarna eftir 6, 24, 48, 72 og 96 klst., talið upp í sömu röð, eftir gjöf 300 mg af netúpítanti.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á að gjöf Akynzeo til inntöku í samsettri meðferð með dexametasóni kemur í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum og meðalmiklum uppköstum, í tveimur aðskildum lykilrannsóknum.

Rannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum (e. Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC))

Í fjölsetra, slembiraðaðri, samhliða, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn sem tók til 694 sjúklinga voru verkun og öryggi stakra skammta af netúpítanti til inntöku í samsettri meðferð með palónósetróni til inntöku, borin saman við stakan skammt af palónósetróni til inntöku hjá krabbameinssjúklingum sem voru á meðferð með krabbameinslyfi sem innihélt cisplatín (miðgildi skammtastærðar = 75 mg/m²). Verkun Akynzeo var metin hjá 135 sjúklingum sem fengu stakan skammt til inntöku (300 mg af netúpítanti og 0,5 mg af palónósetróni) og 136 sjúklingum sem fengu 0,5 mg af palónósetróni einu sér til inntöku.

Meðferðaráætlun fyrir Akynzeo arm og palónósetrón 0,5 mg arm rannsóknarinnar er sett fram í töflu 2 hér á eftir.

Tafla 2: Meðferð gegn ógleði og uppköstum, til inntöku — HEC rannsókn

Meðferðaráætlun	Dagur 1	Dagar 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (Netúpítant 300 mg + Palónósetrón 0,5 mg) Dexametasón 12 mg	Dexametasón 8 mg einu sinni á sólarhring
Palónósetrón	Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 20 mg	Dexametasón 8 mg tvisvar á sólarhring

Aðalendapunktur verkunar var tíðni fullkominnar svörunar (skilgreind sem engin uppköst, engin hjálparlyf) innan 120 klst. (heildarfasi) eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar sem veldur miklum uppköstum.

Samantekt á lyknilniðurstöðum úr þessari rannsókn er sett fram í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga á krabbameinslyfjameðferð með cisplatíni sem sýndu svörun, sett fram eftir meðferðarhópi og fasa

	Akynzeo N=135 %	Palónósetrón 0,5 mg N=136 %	p-gildi
Aðalendapunktur			
Fullkomin vernd			
Heildarfasi [§]	89,6	76,5	0,004
Aðrir meginendapunktur			
Fullkomin svörun			
Bráðafasi [‡]	98,5	89,7	0,007
Síðari fasi [†]	90,4	80,1	0,018
Engin uppköst			
Bráðafasi	98,5	89,7	0,007
Síðari fasi	91,9	80,1	0,006
Heildarfasi	91,1	76,5	0,001
Engin veruleg ógleði			
Bráðafasi	98,5	93,4	0,050
Síðari fasi	90,4	80,9	0,004
Heildarfasi	89,6	79,4	0,021

[‡] Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir cisplatínmeðferð.

[†] Síðari fasi: 25 til 120 klst. eftir cisplatínmeðferð.

[§] Í heild: 0 til 120 klst. eftir cisplatínmeðferð.

Rannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum (e. Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC))

Í fjölsetra, slembiraðaðri, samhliða, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi sem gerð var til að meta yfirburði, voru verkun og öryggi eftir einn skammt af Akynzeo til inntöku borin saman við einn 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku hjá krabbameinssjúklingum sem áttu að fá fyrstu lotu meðferðar með antrasýklíni og cýklófosfamíði til meðferðar við illkynja æxli. Þegar rannsóknin fór fram var meðferð sem innihélt antrasýklín og cýklófosfamíð talin valda meðalmiklum uppköstum.

Nýlegar leiðbeiningar hafa uppfært það í mikil uppköst. Allir sjúklingarnir fengu stakan skammt af dexametasóni til inntöku.

Tafla 4: Meðferð gegn ógleði og uppköstum, til inntöku — MEC rannsókn

Meðferðaráætlun	Dagur 1	Dagar 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo (Netúpítant 300 mg + Palónósetrón 0,5 mg) Dexametasón 12 mg	Engin meðferð gegn ógleði og uppköstum
Palónósetrón	Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 20 mg	Engin meðferð gegn ógleði og uppköstum

Eftir að 1. meðferðarlotu var lokið gátu sjúklingar valið að taka þátt í framlengingu meðferðar í nokkrar lotur og fá sömu meðferð og í 1. lotu. Engin fyrirfram ákveðin takmörkun var á fjölda endurtekinna lota fyrir hvern sjúkling. Alls fengu 1450 sjúklingar rannsóknarlyf (Akynzeo n=725; Palónósetrón n=725). Af þeim luku 1438 sjúklingar (98,8%) 1. lotu og 1286 sjúklingar (88,4%) héldu áfram í framlengdri meðferð í nokkrar lotur. Alls fengu 907 sjúklingar (62,3%) framlengingu í nokkrar lotur í allt að hámarki átta meðferðarlotur.

Alls fengu 724 sjúklingar (99,9%) meðferð með cýklófosfamíði. Allir sjúklingarnir fengu auk þess meðferð með annaðhvort doxorúbisíni (68,0%) eða epirúbisíni (32,0%).

Aðalendapunktur verkunar var tíðni fullkominnar svörunar í síðari fasanum, 25-120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Samantekt á lykilatriðum úr þessari rannsókn er sett fram í töflu 5 hér á eftir.

Tafla 5: Hlutfall sjúklinga á krabbameinslyfjameðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði sem sýndu svörun, sett fram eftir meðferðarhópi og fasa – 1. lota

	Akynzeo N=724 %	Palónósetrón 0,5 mg N=725 %	p-gildi*
Aðalendapunktur			
Fullkomin svörun			
Síðari fasi [†]	76,9	69,5	0,001
Aðrir meginendapunktur			
Fullkomin svörun			
Bráðafasi [‡]	88,4	85,0	0,047
Heildarfasi [§]	74,3	66,6	0,001
Engin uppköst			
Bráðafasi	90,9	87,3	0,025
Síðari fasi	81,8	75,6	0,004
Heildarfasi	79,8	72,1	<0,001

	Akynzeo N=724 %	Palónósetrón 0,5 mg N=725 %	p-gildi*
Engin veruleg ógleði			
Bráðafasi	87,3	87,9	N.S.
Síðari fasi	76,9	71,3	0,014
Heildarfasi	74,6	69,1	0,020

* p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi, lagskipt eftir aldurshópi og svæði.

*Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

†Síðari fasi: 25 til 120 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

§Í heild: 0 til 120 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

Sjúklingar fengu áframhaldandi meðferð í endurteknum lotum, í allt að 7 lotur af krabbameinslyfjameðferð til viðbótar. Virkni Akynzeo gegn ógleði og uppköstum hélst gegnum allar endurteknu loturnar hjá sjúklingunum sem héldu áfram, í hverri einustu lotu.

Áhrif ógleði og uppkasta á daglegt líf sjúklinga var metið samkvæmt FLIE-staðli (e. Functional Living Index–Emesis). Hlutfall sjúklinga þar sem heildaráhrif á daglegt líf voru engin var 6,3% hærra (p-gildi = 0,005) í Akynzeo hópnum (78,5%) en í palónósetrón hópnum (72,1%).

Rannsókn á öryggi notkunar í endurteknum lotum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum eða krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum

Í aðskilinni rannsókn var alls 413 sjúklingum, sem voru að fá upphafsmeðferð með endurteknum lotum af krabbameinslyfjameðferð (þ.m.t. karbóplatíni, cisplatíni, oxaliplatíni og doxorubísíni), slembiraðað til að fá annaðhvort Akynzeo (n=309) eða aprepitant og palónósetrón (n=104). Öryggi og verkun hélst meðan á öllum lotum stóð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Akynzeo hjá einum eða fleiri undirhópum barna til fyrirbyggjandi meðferðar við ógleði og uppköstum í tengslum við krabbameinslyfjameðferð eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Netúpítant

Upplýsingar um heildaraðgengi netúpítants hjá mönnum liggja ekki fyrir, en samkvæmt niðurstöðum tveggja rannsókna á netúpítanti til gjafar í bláæð er aðgengi hjá mönnum áætlað yfir 60%.

Í rannsóknum á stökum skömmtum til inntöku var netúpítant mælanlegt í plasma 15 mínútum til 3 klst. eftir inntöku. Plamaþétti fylgdi fyrsta stigs frásogsferli og náði C_{max} á um það bil 5 klst.

Hækkun á C_{max} og AUC-gildi var umfram hlutfallslega hækkun af skömmtum sem voru frá 10 mg til 300 mg.

Hjá 82 heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 300 mg skammt af netúpítanti til inntöku var hámarksþétti netúpítants í plasma (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (meðaltal $\pm$ SD) og miðgildi tímans fram að hámarksþétti (T_{max}) var 5,25 klst., AUC var 15.032 ± 6.858 klst. ng/ml. Í samanlagðri greiningu var útsetning fyrir netúpítanti meiri hjá konum en körlum. Hækkun C_{max} var 1,31-föld, hækkun á AUC-gildi var 1,02 föld og lenging helmingunartíma var 1,36-föld.

Netúpítant AUC_{0-∞} hækkaði 1,1-falt og C_{max} hækkaði 1,2-falt eftir fituríka máltíð.

Fosnetúpítant

Eftir gjöf staks skammts af Akynzeo, sem gefinn var heilbrigðum einstaklingum og krabbameinssjúklingum með innrennsli á 30 mínútum, náði fosnetúpítant C_{max} í lok innrennislsgjafarinnar og var lokahelmingunartími innan við 1 klukkustund. Innan 30 mínútna eftir að innrennislsgjöfinni lauk lækkaði þéttni fosnetúpítants niður í minna en 1% af C_{max} . Lyfjahvarfafræðilegar breytur netúpítants og palónósetróns voru svipaðar þeim sem komu fram eftir gjöf Akynzeo 300 mg/0,5 mg harðra hylkja.

Tafla 6: Lyfjahvarfafræðilegar breytur (meðaltal og CV%) eftir gjöf staks skammts af Akynzeo stofni fyrir innrennislspykkni, lausn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með krabbamein

		Fosnetúpítant	Netúpítant	Palónósetrón ²
C_{max} (ng/ml)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	6.431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Sjúklingar	3.478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max} ¹ (klst.)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Sjúklingar	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 0,4)	0,6 (0,5 – 0,6)
AUC (ng*klst./ml)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	2.938 (12)	13.854 (21)	35 (33)
	Sjúklingar	1.401 (46)	15.588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (klst.)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Sjúklingar	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ miðgildi (lág.-háam.); ² Stakur skammtur í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum

Gildi C_{max} og AUC fyrir fosnetúpítant voru lægri hjá sjúklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum þó að altæk útsetning fyrir netúpítanti væri sambærileg.

Hjá heilbrigðum einstaklingum var aukning altækrar útsetningar fosnetúpítants í réttu hlutfalli við aukna skammta af fosnetúpítanti frá 17,6 mg til 353 mg.

Palónósetrón

Eftir inntöku frásogast palónósetrón vel og nær heildaraðgengi 97%. Eftir staka skammta til inntöku með notkun jafnaðrar lausnar var hámarksþéttni (C_{max}) palónósetróns að meðaltali, sem og svæðið undir þéttiferlinum ($AUC_{0-\infty}$), í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 3,0 til 80 µg/kg hjá heilbrigðum einstaklingum.

Hjá 36 heilbrigðum körlum og konum sem fengu stakan 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku var hámarksplasmaþéttni (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (meðaltal $\pm$ SD) og tíminn fram að hámarksþéttni (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ klst. Hjá konum ($n=18$) var AUC að meðaltali 35% hærra og C_{max} að meðaltali 26% hærra en hjá körlum ($n=18$). Hjá 12 krabbameinssjúklingum sem fengu stakan 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku einni klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð, var C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{max} var $5,1 \pm 5,9$ klst. AUC var 30% hærra hjá krabbameinssjúklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum. Fiturík máltíð hafði ekki áhrif á C_{max} og AUC palónósetróns til inntöku.

Dreifing

Netúpítant

Eftir að krabbameinssjúklingum var gefinn stakur 300 mg skammtur af netúpítanti einkenndist dreifing netúpítants af tveggja hólfa líkani með áætlað miðgildi altækrar úthreinsunar 20,5 l/klst. og mikið dreifingarrúmmál í miðhólfi (486 l). Binding netúpítants og tveggja umbrotsefna þess, M1 og M3, við plasmaprótein hjá mönnum er >99% við þéttni á bilinu 10 til 1500 ng/ml. Þriðja meginumbrotsefnið, M2, er >97% bundið plasmapróteinum.

Fosnetúpítant

Dreifingarrúmmál fosnetúpítants að meðaltali $\pm$ staðalfrávik hjá heilbrigðum einstaklingum var 124 ± 76 lítrar og hjá sjúklingum 295 ± 535 lítrar. Próteinbinding fosnetúpítants í plasma hjá mönnum var 92% við 1 míkromól og 95% við 10 míkromól. Frúi hlutinn var á bilinu 5-8%.

Palónósetrón

Dreifingarrúmmál palónósetróns er um það bil $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Um það bil 62% af palónósetróni er bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Netúpítant

Þrjú umbrotsefni hafa greinst í plasma hjá mönnum eftir skammta sem eru 30 mg og stærri af netúpítanti til inntöku (desmetýlafleiðan, M1; N-oxíðafleiðan, M2; og OH-metýlafleiðan, M3). Rannsóknir á *in vitro* umbrotum hafa bent til þess að CYP3A4, og í minna mæli CYP2D6 og CYP2C9, eigi þátt í umbrotum netúpítants. Eftir gjöf staks 300 mg skammts af netúpítanti til inntöku var hlutfallið milli meðalþétni netúpítants í plasma og geislavirkni í plasma á bilinu 0,13 til 0,49 á 96 klukkustunda tímabili eftir skammtinn. Hlutfallið var háð tíma og lækkuðu gildin smám saman eftir að 24 klst. voru liðnar frá inntöku, sem sýnir að netúpítant umbrotnar hratt. C_{max} var um það bil 11%, 47% og 16% af móðurlyfinu fyrir M1, M2 og M3, talið upp í sömu röð. M2 hafði lægsta AUC-gildið miðað við móðurlyfið (14%) en AUC-gildi fyrir M1 var um það bil 29% og fyrir M3 u.þ.b. 33% af móðurlyfinu. Sýnt var fram á að M1, M2 og M3 umbrotsefnin voru öll lyfjafræðilega virk í lyfjahvarfálíkani fyrir dýr og var M3 virkast og M2 minnst virkt.

Fosnetúpítant

Fosnetúpítant umbrotnar hratt *in vivo* með efnaskiptavatsnsrofi í netúpítant. Hjá sjúklingum sem fá Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofn fyrir innrennslispykkni, lausn í bláæð, var útsetning fyrir netúpítanti 17-föld útsetning fyrir fosnetúpítanti, samkvæmt hlutfalli AUC-gilda þeirra. Umbrotsefni netúpítants M1, M2 og M3 mynduðust hratt úr því netúpítanti sem losnaði. Hjá sjúklingum var útsetning fyrir umbrotsefnunum M1, M2 og M3 32%, 21% og 28% af útsetningu fyrir netúpítanti, talið upp í sömu röð, samkvæmt hlutfalli AUC-gilda þeirra. Miðgildi t_{max} fyrir M1, M2, og M3 voru 12, 2 og 12 klst., talið upp í sömu röð.

Palónósetrón

Brotthvarf palónósetróns verður eftir mörgum leiðum og um það bil 50% umbrotna yfir í tvö aðalumbrotsefni: N-oxíðpalónósetrón og 6-S-hýdroxýpalónósetrón. Þessi umbrotsefni hafa minna en 1% af 5-HT₃ viðtakablokkavirkni palónósetróns. Rannsóknir á umbrotum *in vitro* benda til þess að CYP2D6, og í minna mæli CYP3A4 og CYP1A2, eigi þátt í umbrotum palónósetróns. Hins vegar er ekki marktækur munur á klínískum lyfjahvarfabreytum milli lyfja sem valda litlum umbrotum á hvarfefnum CYP2D6 og lyfja sem valda miklum umbrotum á þeim.

Brotthvarf

Netúpítant

Eftir gjöf staks skammts af Akynzeo verður brotthvarf netúpítants úr líkamanum á veldisháðan hátt (e. multi-exponential), með helmingunartíma brotthvarfs að meðaltali 88 klst. hjá krabbameins-sjúklingum. Úthreinsun í nýrum er ekki marktæk brotthvarfsleið fyrir netúpítant-tengdar einingar. Að meðaltali er sá hluti netúpítantskammts til inntöku sem útskilst óbreyttur í þvagi innan við 1%, en alls komu 3,95% af geislavirka skammtinum fram í þvagi og 70,7% í hægðum. Um það bil helmingur geislavirkinnar sem gefin er til inntöku sem [¹⁴C]-netúpítant kom fram í þvagi og hægðum innan 120 klst. frá skammtgjöf. Áætlað var að brotthvarfi eftir báðum leiðum væri lokið á 29.-30. degi eftir inntöku skammtsins.

Fosnetúpítant

Eftir gjöf Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofns fyrir innrennslispykkni, lausn í bláæð lækkaði plasmáþétni fosnetúpítants samkvæmt tvífasa veldisfalli. Þrjátíu mínútum eftir lok innrennslisgjafarinnar var meðalþétni fosnetúpítants í plasma innan við 1% af C_{max} .

Palónósetrón

Eftir að sex heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur 0,75 mg skammtur af [¹⁴C]-palónósetróni til inntöku útskildust 85% til 93% af heildargeislavirkninni í þvagi og brotthvarf 5% til 8% varð með hægðum. Magn óbreytts palónósetróns sem útskildist í þvagi var um það bil 40% af gefnum skammti. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 0,5 mg hylki af palónósetróni var lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) palónósetróns 37 ± 12 klst. (meðaltal $\pm$ SD) og hjá krabbameinssjúklingum var $t_{1/2}$ 48 ± 19 klst. Eftir stakan skammt af u.þ.b. 0,75 mg af palónósetróni til gjafar í bláæð, var heildarúthreinsun palónósetróns úr líkamanum hjá heilbrigðum einstaklingum 160 ± 35 ml/klst./kg (meðaltal $\pm$ SD) og úthreinsun um nýru var $66,5 \pm 18,2$ ml/klst./kg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Netúpítant

Hámarksþéttni og heildarútsetning fyrir netúpítanti var aukin hjá einstaklingum með væga (n=8), miðlungsmikla (n=8) og verulega (n=2) skerta lifrarstarfsemi samanborið við paraða heilbrigða einstaklinga þó að um væri að ræða áberandi einstaklingsbundinn breytileika bæði hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir netúpítanti (C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) samanborið við paraða heilbrigða einstaklinga var 11%, 28% og 19% meiri hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 70%, 88% og 143% meiri hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, talið upp í sömu röð. Þannig að aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi ≥ 9).

Palónósetrón

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á heildarúthreinsun palónósetróns úr líkamanum samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þó að lokahelmingunartími brotthvarfs sé lengdur og altæk útsetning fyrir palónósetróni sé að meðaltali meiri hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi gefur það ekki tilefni til skammtaminnkunar.

Skert nýrnastarfsemi

Netúpítant

Engar sértækar rannsóknir voru gerðar til að meta netúpítant hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í ADME-rannsókninni útskildust innan við 5% af öllu netúpítant-tengdu efni í þvagi og innan við 1% af netúpítantskammtinum útskildist óbreytt í þvagi og því væri uppsöfnun netúpítants eða umbrotsefna eftir stakan skammt hverfandi. Ennfremur sýndi lyfjahvarfarannsókn á hópum enga fylgni milli lyfjahvarfabreyta netúpítants og merkja um truflun á nýrnastarfsemi.

Palónósetrón

Væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur palónósetróns. Altæk útsetning fyrir palónósetróni til gjafar í bláæð jókst um u.þ.b. 28% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi miðað við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá hópum höfðu sjúklingar með minnkaða kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) einnig minnkaða úthreinsun palónósetróns, en sú minnkun myndi ekki leiða til marktækrar breytingar á útsetningu fyrir palónósetróni.

Því er hægt að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi Akynzeo án aðlögunar skammta.

Hvorki netúpítant né palónósetrón hafa verið metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Palónósetrón

Í forklínískum rannsóknum komu eiturvekanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíniska notkun. Forklínískar rannsóknir sýna að palónósetrón, þó eingöngu við háa þéttni, getur lokað jónagöngum sem taka þátt í afskautun og endurskautun í sleglum og þannig lengt hrifspennu. Hrönnun þekjuvefs sáðþípla kom fyrir í tengslum við palónósetrón eftir rannsókn á eiturvekunum hjá rottum eftir endurtekna skammta til inntöku í einn mánuð. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu né þroska eftir fæðingu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknnum um flutning yfir fylgju (sjá kafla 4.6). Palónósetrón veldur ekki stökkbreytingum. Stórir skammtar af palónósetróni (hver skammtur olli að minnsta kosti 15-faldri útsetningu hjá mönnum) sem gefnir voru daglega í tvö ár ollu aukinni tíðni æxla í lifur, æxlisvaxtar í innkirtlum (skjaldkirtli, heiladingli, brisi og nýrnahettumerg) og æxla í húð hjá rottum en ekki hjá músum. Undirliggjandi verkunarháttur er ekki að fullu ljós, en vegna þess hve stórir skammtar voru notaðir og þar sem lyfið er ætlað til stakrar notkunar hjá mönnum hafa þessar niðurstöður ekki áhrif á klíniska notkun.

Netúpítant og samsett meðferð með palónósetróni

Í forklínískum rannsóknum sem beindust að lyfjafræðilegu öryggi og eiturvekunum eftir staka og endurtekna skammta komu eiturvekanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíniska notkun. Uppsöfnun fosfólípíða (froðukenndar átfrumur) hefur sést eftir endurtekna gjöf netúpítants hjá rottum og hundum. Áhrifin voru afturkræf eða afturkræf að hluta eftir afturbatátímabilið. Mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að netúpítant og umbrotsefni þess sem og samsett meðferð með palónósetróni geti, þó eingöngu við mjög háa þéttni, lokað jónagöngum sem eiga þátt í afskautun og endurskautun í sleglum og lengt hrifspennu. Dýrarannsóknir á áhrifum netúpítants á æxlun benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aukin tíðni óeðlilegrar stöðu útlíma og loppa, samvaxtar bringubeinsliðar og vöntun á myndun aukalungnablaðs sást hjá kaninum eftir gjöf 10 mg/kg/sólarhring eða meira af netúpítanti einu sinni á sólarhring meðan á líffæramyndun stóð. Í forkönnun sem gerð var hjá kaninum til að finna skammtabil komu klofinn gómur, lítill augu (e. microphthalmia) og vöntun á augasteini (e. aphakia) fram hjá fjórum fósturum í sama goti hjá hópnum sem fékk 30 mg/kg/sólarhring. Mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt. Engar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknnum um netúpítant með tilliti til flutnings yfir fylgju eða brjóstgjafa. Netúpítant veldur ekki stökkbreytingum.

Fosnetúpítant

Dagleg gjöf fosnetúpítants í bláæð hjá rottum (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 3-falt herra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar) á tímabili líffæramyndunar olli seinkaðri beinmyndun lífbeins. Engin áhrif á þroska fósturvísis/fósturs sást við daglega gjöf allt að 13 mg/kg af fosnetúpítanti hjá rottum (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 2-falt herra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar). Vegna takmarkaðrar altækrar útsetningar fyrir fosnetúpítanti hjá þunguðum rottum er ekki mögulegt að setja fram AUC-grundvallaðan samanburð á útsetningu fyrir fosnetúpítanti hjá rottum og mönnum. Aukning á endurupptöku sást við daglega gjöf 6 mg/kg/dag eða meira af fosnetúpítanti í bláæð hjá kaninum (AUC-gildi sem var 9-falt herra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar fyrir fosnetúpítant og 0,4-falt herra fyrir netúpítant) á tímabili líffæramyndunar. Engin áhrif sást hjá kaninum við 3 mg/kg/dag (AUC-gildi sem var 5,4-falt herra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar fyrir fosnetúpítant og 0,4-falt herra fyrir netúpítant). Dagleg gjöf 39 mg/kg af fosnetúpítanti í bláæð hjá rottum (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 3-falt herra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu

krabbameinslyfjameðferðar) meðan á líffæramyndun stóð og á meðan ungar voru á spena olli minni líkamsþyngd unga við got og meðan á þroska stóð og seinkun á líkamsþroska (los á úteyra, opnun augna og aðskilnaði forhúðar frá slímhúðinni). Þessi áhrif tengdust eiturvefnum á móður (minnkuð þyngdaraukning og minni fæðuneysla). Engin áhrif komu fram hjá afkvæmum eða mæðrum við 13 mg/kg/dag (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 2-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar).

Fosnetúpítant –palónósetrón samsetning

Gjöf í bláæð og í slagæð hjá kanínum: af klínískum einkennum kom fram mjög vægur eða vægur roði. Engar breytingar sáust við smásjárskoðun.

Gjöf við bláæð (röng íkomuleið/lyfjagjöf fyrir slysi) hjá kanínum: af klínískum einkennum kom fram mjög vægur eða vægur roði og mjög vægur bjúgur. Við smásjárskoðun var greint frá langvinnri bólgu (vægri til miðlungsmikilli) og offjölgun þekjufrumna í húð (lágmarks til vægri).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Tvínatríumedetat (E386)

Natríumhýdroxíð (E524) (til stillingar á pH)

Saltsýra (E507) (1M til stillingar á pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Akynzeo stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er ósamrýmanlegt við allar lausnir sem innihalda tvígildar katjónir (t.d. Ca^{2+} og Mg^{2+}), þ.m.t. Hartman lausn og Ringer laktatlausn.

Akynzeo stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn á ekki að gefa með innrennslis samtímis eða blandað við önnur efni, íblöndunarefni eða lyf til notkunar í bláæð, nema sýnt hafi verið fram á samrýmanleika. Ef sama innrennslisslanga er notuð til innrennslisgjafar nokkurra mismunandi lyfja hverju á eftir öðru skal skola slönguna fyrir og eftir innrennslisgjöf Akynzeo með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Geymið blandaða og þynnta lausn við lægri hita en 25°C.

Þynna skal lausnina strax eftir blöndun. Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir við 25°C meðan á notkun stendur eftir blöndun og þynningu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eins skammts 50 ml hettuglös úr gleri með 20 mm gúmmítappa og 20 mm álinnsiglisloki.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Akynzeo verður að blanda og síðan þynna fyrir gjöf.

Undirbúningur Akynzeo

Skref 1	Viðhafið smitgát og dælið 20 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið. Tryggið að leysirinn renni niður í hettuglasið eftir hlið hettuglassins en myndi ekki bunu, til þess að forðast froðumyndun. Hvirflið hettuglasinu varlega í 3 mínútur. Duftið á að vera uppleyst áður en lausnin er þynnt í innrennslispokanum.
Skref 2	Viðhafið smitgát og útbúið innrennslishettuglas eða poka fylltan með 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.
Skref 3	Þynnið strax eftir blöndun (samkvæmt skrefi 1). Viðhafið smitgát og dragið allt rúmmálið af blönduðu lausninni út AKYNZEO hettuglasinu og flytjið yfir í innrennslishettuglasið eða pokann sem inniheldur 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf til þess að fá 50 ml heildarrúmmál.
Skref 4	Hvolfið hettuglasinu eða pokanum varlega þar til lausnin er fullkomlega blönduð.
Skref 5	Skoðið þynntu lokalausnina með tilliti til sýnilegra agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Fargið hettuglasinu eða pokanum ef agnir og/eða litabreytingar eru sýnilegar.

Akynzeo má ekki blanda eða þynna með lausnum ef ekki hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þeirra (sjá kafla 6.2).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. maí 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. janúar 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti (sem klóríðhýdróklóríð), sem jafngildir 197,5 mg af netúpítanti og 0,25 mg af palónósetróni (sem hýdróklóríð).

Hver ml af þykkni, lausn inniheldur 11,75 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 9,87 mg af netúpítanti og 0,0125 mg af palónósetróni.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn 4,7 mg af fosnetúpítanti sem jafngildir 3,95 mg af netúpítanti og 0,005 mg af palónósetróni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur um það bil 24,4 mg af natríum.

Ef lausnin er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, inniheldur lokalausnin um það bil 202 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Akynzeo er ætlað fullorðnum til:

- að koma í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatín sem veldur miklum uppköstum.
- að koma í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 235 mg/0,25 mg (innihald eins hettuglass af þykkni, sem hefur verið þynnt) sem gefa skal með innrennsli á 30 mínútum, um það bil 30 mínútum fyrir upphaf hverrar lotu krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 6.6).

Við lok innrennslisgjafar skal skola innrennslisslönguna með sömu burðarlausn til þess að tryggja gjöf alls lyfsins.

Minnka skal ráðlagðan skammt af dexametasóni um u.þ.b. 50% þegar samsetning fosnetúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs er gefin samhliða (sjá kafla 4.5 og skammtaáætlun í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum. Gæta skal varúðar þegar lyfið er notað hjá sjúklingum eldri en 75 ára vegna hins langa helmingunartíma virku efnanna og takmarkaðrar reynslu hjá þessum hópi.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Útskilnaður netúpítants um nýru er hverfandi. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur palónósetróns. Altæk heildarútsetning fyrir palónósetróni til notkunar í bláæð jókst um u.þ.b. 28% við verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf palónósetróns og netúpítants hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar og engar upplýsingar um öryggi og verkun samsetningar fosnetúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs hjá þessum sjúklingum liggja fyrir. Því skal ekki nota lyfið hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi 5-8). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi ≥9). Vegna þess að notkun hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi getur tengst aukinni útsetningu fyrir netúpítanti skal nota lyfið með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Akynzeo hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Gefa skal lyfið í bláæð. Ákjósanlegast er að gefa lyfið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægðatregða

Þar sem palónósetrón getur lengt þann tíma sem tekur hægðirnar að fara um ristilinn, þarf að hafa eftirlit með sjúklingum sem hafa sögu um hægðatregðu eða meðalbráða garnastíflu eftir gjöf lyfsins (sjá kafla 4.8).

Serótónínheilkenni

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni við notkun 5-HT₃-viðtakablokka, ýmist einna sér eða í samsettri meðferð með öðrum serótónírvirkum lyfjum (þ.m.t. sértækum serótónín-endurupptökuhemlum og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlum). Mælt er með viðeigandi eftirliti með sjúklingum með tilliti til einkenna sem líkjast serótónínheilkenni (sjá kafla 4.8).

Lenging QT-bils

Hjartalínuritsrannsókn var gerð hjá fullorðnum heilbrigðum sjálfbóðaliðum, konum og körlum, sem fengu netúpítant til inntöku, annaðhvort 200 mg ásamt 0,5 mg af palónósetróni til inntöku eða 600 mg ásamt 1,5 mg af palónósetróni til inntöku. Rannsóknin sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif á breytur á hjartalínuriti: hæsta áætlaða gildi (e. point estimate) fyrir QTc-bil fyrir lyfleysu og leiðrétt miðað við upphafsgildi var 7,0 ms (einhliða efri 95% öryggismörk 8,8 ms), sem sást 16 klst. eftir gjöf skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar (600 mg af netúpítanti og 1,5 mg af palónósetróni). Efri 95% öryggismörkin fyrir áætluð gildi fyrir lyfleysu og QtcI fyrir lyfleysu leiðrétt miðað við upphafsgildi var stöðugt innan 10 ms á öllum tímupunktum í 2 sólarhringa eftir gjöf lyfsins.

Hins vegar, þar sem samsetning netúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs inniheldur 5-HT₃-viðtakablokka skal gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem lengja QT-bilið og hjá sjúklingum sem eru með eða eru líklegir til að fá lengingu á QT-bili. Þetta á við um sjúklinga sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, truflanir á jafnvægi blóðsalta, hjartabilun, hægan og óreglulegan hjartslátt eða leiðnitruflanir í hjarta og sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT-lengingu eða truflun á jafnvægi blóðsalta. Leiðrétt verður of lág gildi kalíums og magnesíums í blóði áður en lyfið er gefið.

Lyfið á ekki að nota til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst dagana eftir krabbameinslyfjameðferð ef það er ekki í tengslum við gjöf annarrar krabbameinslyfjameðferðar.

Lyfið á ekki að nota til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir krabbameinslyfjameðferð.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þessa sjúklinga.

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum sem samhliða fá virk lyf til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil (sjá kafla 4.5).

Krabbameinslyf sem eru hvarfefni CYP3A4

Netúpítant er miðlungsöflugur hemill á CYP3A4 og getur aukið útsetningu fyrir krabbameinslyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4, t.d. dosetaxeli (sjá kafla 4.5). Því skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. aukinna eiturverkana af völdum krabbameinslyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, þ.m.t. írinótékans. Ennfremur gæti netúpítant einnig haft áhrif á verkun krabbameinslyfja sem þurfa virkjun með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur um það bil 24,4 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 1,22% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO). Ef lausnin er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, inniheldur lokalausnin um það bil 202 mg af natríum í hverjum skammti, sem jafngildir 10,1% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Þegar fosnetúpítant er gefið í bláæð umbrotnar það hratt í netúpítant. Líklegt er að milliverkanir verði við virk efni sem hafa milliverknir við netúpítant til inntöku, þegar fosnetúpítant er gefið í bláæð. Eftirfarandi upplýsingar eru fengnar úr rannsóknum sem gerðar voru á netúpítanti til inntöku og rannsóknum gerðum á fosnetúpítanti til notkunar í bláæð.

Hjá mönnum verður brotthvarf netúpítants aðallega með CYP3A4-miðluðum umbrotum í lifur og að örliu leyti með útskilnaði í nýrum. Þegar mönnum er gefinn 300 mg skammtur er netúpítant hvarfefni

og miðlungsöflugur hemill á CYP3A4. Brotthvarf palónósetróns úr líkamanum verður bæði með útskilnaði í nýrum og með efnaskiptaferlum sem miðlað er af mörgum CYP-ensímum. Palónósetrón umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 og að litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP1A2 ísóensímanna. Samkvæmt *in vitro* rannsóknnum hefur palónósetrón hvorki hamlandi né hvetjandi áhrif á sýtókrom P450 ísóensím við klínískt mikilvæga þéttni.

Milliverkun milli netúpítants til inntöku og palónósetróns til inntöku

Engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir hafa komið fram milli netúpítants til inntöku og palónósetróns til inntöku.

Milliverkanir við CYP3A4 hvarfefni

Dexametasón

Gjöf staks 300 mg skammts af netúpítanti til inntöku eða staks 235 mg skammts af fosnetúpítanti til notkunar í bláæð samhliða dexametasóni samkvæmt skammtaáætlun (20 mg á 1. degi sem fylgt er eftir með 8 mg tvisvar á sólarhring á 2. til 4. degi) jók útsetningu fyrir dexametasóni marktækt á tíma- og skammtaháðan hátt. AUC_{0-∞} gildið (4. dagur) fyrir dexametasón jókst 2,4-falt, við samhliða gjöf 300 mg af netúpítanti eða 235 mg af fosnetúpítanti. Lyfjahvörf netúpítants voru óbreytt þegar það var gefið í samsettri meðferð með dexametasóni.

Því skal minnka skammt dexametasóns til inntöku um u.þ.b. 50% þegar það er gefið samhliða samsetningu netúpítants/palónósetrónhýdróklóríðs (sjá kafla 4.2).

Krabbameinslyf (dosetaxel, etópósíð, cýklófosfamíð)

Útsetning fyrir dosetaxeli jókst um 37% og fyrir etópósíði um 21%, þegar lyfin voru gefin samhliða netúpítant/palónósetrónhýdróklóríð hylkjum. Engin samsvarandi áhrif sáust af cýklófosfamíði eftir gjöf samhliða netúpítanti.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Þegar netúpítant/palónósetrón hylki voru gefin með stökum 60 µg skammti af etínýlestradíóli til inntöku og 300 µg af levónorgestreli hafði það engin marktæk áhrif á AUC-gildi etínýlestradíóls en jók AUC-gildi levónorgestrels 1,4-falt; klínísk áhrif á verkun hormónagetnaðarvarnarinnar eru ólíkleg. Engar mikilvægar breytingar á lyfjahvörfum komu fram.

Erýtrómýsín og mídazólám

Útsetning fyrir erýtrómýsín og mídazólami jókst um það bil 1,3-falt og 2,4-falt, talið upp í sömu röð, þegar hvort um sig var gefið með netúpítanti til inntöku. Þessi áhrif voru ekki talin klínískt mikilvæg. Lyfjahvörf netúpítants urðu hvorki fyrir áhrifum samhliða gjafar mídazólams né erýtrómýsíns. Hafa skal möguleg áhrif hækkaðrar plasmabéttni mídazólams og annarra bensódíasepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (alprasólams og tríasólams) í huga þegar þessi virku lyf eru gefin samhliða samsetningu netúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs.

Serótónvirk lyf (t.d. sértækir serótónín-endurupptökuhemlar og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar)

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir samhliða notkun 5-HT₃-blokka og annarra serótónvirkra lyfja (þ.m.t. sértækra serótónín-endurupptökuhemla svo sem flúoxetíns, paroxetíns, sertralíns, flúvoxamíns, cítalóprams og escítalóprams og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla svo sem venlafaxíns og duloxetíns (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf Akynzeo

Netúpítant umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og því getur gjöf þess samhliða lyfjum sem hamla eða hvetja virkni CYP3A4 haft áhrif á plasmabéttni netúpítants. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 (t.d. ketókónasól) og forðast skal gjöf samhliða öflugum hvötum á CYP3A4 (t.d. rífampísíni). Enn fremur skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem samhliða fá virk lyf til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa

þröngt meðferðarbil, svo sem cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín.

Áhrif ketókónasóls og rífampisíns

Gjöf CYP3A4-hemilsins ketókónasóls samhliða netúpítant/palónósetrón hylkjum til inntöku jók AUC-gildi netúpítants 1,8-falt og C_{max} 1,3-falt samanborið við gjöf Akynzeo eins sér. Gjöf samhliða ketókónasóli hafði ekki áhrif á lyfjahvörf palónósetróns.

Gjöf CYP3A4-hvatans rífampisíns ásamt Akynzeo til inntöku einu sér lækkaði AUC-gildi netúpítants 5,2-falt og C_{max} 2,6-falt. Samhliða gjöf rífampisíns hafði ekki áhrif á lyfjahvörf palónósetróns. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 (t.d. ketókónasól) og forðast skal gjöf samhliða öflugum hvötum (t.d. rífampisíni) á CYP3A4.

Aðrar milliverkanir

Ólíklegt er að fosnetúpítant/palónósetrón innrennslisþykkni, lausn hafi milliverkanir við lyf sem eru P-gp hvarfefni. Netúpítant er ekki hvarfefni fyrir P-gp. Þegar netúpítant var gefið á 8. degi 12 daga meðferðar með dígoxíni sáust engar breytingar á lyfjahvörfum dígoxíns.

Ólíklegt er að fosnetúpítant, netúpítant og umbrotsefni þess hamli útflæðisflutningspróteininu BCRP og ef svo er, hefur það litla klínísku þýðingu.

In vitro rannsóknir sýna að fosnetúpítant hamlar UGT2B7 / UGT2B15 og netúpítant hamlar UGT2B7, en ekki er ljóst hve mikil slík áhrif eru við klínískar aðstæður. Því er varúð ráðlögð þegar netúpítant og fosnetúpítant er gefið í samsettri meðferð með lyfi til inntöku sem er hvarfefni þessa ensíms (t.d. zídóvúdíni, valpróínsýru eða morfíni).

In vitro rannsóknir benda til þess að netúpítant hamli útflæði BCRP flutningspróteinsins. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki ljóst.

In vitro rannsóknir sýna að netúpítant er hemill á P-gp. Í rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði netúpítant ekki áhrif á útsetningu fyrir dígoxíni, sem er P-gp hvarfefni, en jók hins vegar C_{max} þess 1,09-falt [90% CI 0,9-1,31]. Ekki er útilokað að þessi áhrif geti verið meira áberandi og þá verið klínískt mikilvæg hjá krabbameinssjúklingum, einkum þeim sem eru með óeðlilega nýrnastarfsemi. Því er varúð ráðlögð þegar netúpítant er gefið í samsettri meðferð með dígoxíni eða með öðrum P-gp hvarfefnum svo sem dabíatrani eða kolkísíni.

Lyfhrifamilliverkanir

Akynzeo inniheldur 5-HT₃-viðtakablokka, palónósetrón sem gæti aukið lengingu QT-bils. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem lengja QT-bilið, þ.m.t. en ekki takmarkað við: levófloxacín, amýtríptylín, alfúzósin, azýtrómícín og arseníktríoxíð (sjá kafla 4.4).

Enn fremur skal gæta varúðar við samhliða notkun fosnetúpítants/palónósetróns og lyfja sem þekkt er að valda kalíumlækkun, svo sem ampicillín, albúteról, terbútalín, fúrósemíð og þíazíð, eða lyfja sem þekkt er að valda hægum hjartslætti, svo sem betablokkar, verapamíl, díltíazem, digitalis og lyf við hjartsláttaróreglu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri mega ekki vera þungaðar eða verða þungaðar meðan þær eru á meðferð með fosnetúpítant/palónósetrón innrennslisþykkni, lausn. Áður en meðferð hefst skal gera þungunarpróf á öllum konum sem ekki hafa haft tíðahvörf. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð með lyfinu lýkur.

Meðganga

Fosnetúpítant

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun fosnetúpítants eða netúpítants á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveirkerfni á æxlun, þ.m.t. vansköpunarvaldandi áhrif hjá kaninum án öryggismarka (sjá kafla 5.3).

Palónósetrón

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun palónósetróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa palónósetróns með tilliti til eiturveirkerfna á æxlun (sjá kafla 5.3).

Akynzeo ekki ætlað til notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort palónósetrón eða netúpítant skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Akynzeo má ekki nota meðan á brjóstagjöf stendur. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Fosnetúpítant

Engin áhrif á frjósemi hafa komið fram í dýrarannsóknnum.

Palónósetrón

Hrörnun þekjuvefs sáðpípla hefur greinst í rannsóknnum á rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Akynzeo hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem lyfið getur valdið sundli, svefnhöfða og þreytu skal vara sjúklinga við að aka bíl eða nota vélar ef þeir fá slík einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengar aukaverkanir sem greint var frá í tengslum við Akynzeo voru höfuðverkur (3,6%), hægðatregða (3,0%) og þreyta (1,2%). Engar þessara aukaverkana voru alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>			Blöðrubólga
<i>Blóð og eitlar</i>		Daufkyrningafæð	Hvítfrumnafæð
		Hvítfrumnafjölgun	Eitilfrumnafjölgun
<i>Efnaskipti og næring</i>		Minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun
<i>Geðræn vandamál</i>		Svefnleysi	Bráð geðrof
			Skapbreytingar
			Svefntruflanir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuð-verkur	Sundl	Skert snertiskyn
			Svefnhöfgi
<i>Augu</i>			Tárubólga
			Þokusýn
<i>Eyru og völungarhús</i>		Svimi	Eyrnasuð
<i>Hjarta</i>		Fyrstu gráðu gáttasleglarof	Hjartsláttaróregla
		Hjartavöðvakvilli	Annarar gráðu gáttasleglarof
		Leiðnitruflanir	Vinstra greinrof
		Hraðtaktur	Hægra greinrof
			Míturlokuleki
			Blóðþurrð í hjartavöðva
			Aukaslög frá sleglum
<i>Æðar</i>		Hár blóðþrýstingur	Roðakast
			Lágur blóðþrýstingur
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Hiksti	
<i>Meltingarfæri</i>	Hægða-tregða	Þaninn kviður	Munnþurrkur
		Kviðverkir	Kyngingarerfiðleikar
		Niðurgangur	Ropi
		Meltingartruflanir	Gyllinæð
		Vindgangur	Skán á tungu
		Ógleði	Uppköst
<i>Húð og undirhúð</i>		Hármissir	Roði
		Ofsakláði	Kláði
			Útbrot
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			Bakverkur
			Verkir í útlimum

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta	Þróttleysi	Hitatilfinning
			Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta
			Bragðskynstruflanir
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		Hækkun lifrartransamínasa	Hækkun bilirúbíns í blóði
		Hækkun alkalísks fosfataasa í blóði	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði
		Hækkun kreatíníns í blóði	Hækkun kreatínfosfókínasa MB í blóði
		QT-lenging á hjartalínuriti	Hækkun þvagefnis í blóði
			ST-lækkun á hjartalínuriti
			Óeðlilegt ST-T bil
			Hækkun mýóglóbíns í blóði
			Fjölgun daufkyrninga
			Hækkun trópóníns

Gögn fengin eftir markaðssetningu sýna að aukaverkanir eru almennt svipaðar þeim sem sást í klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Netúpítant:

Ekki er hægt að rekja neinar algengar aukaverkanir til netúpítants, nýja lyfsins í samsetta lyfinu.

Palónósetrón:

Tilkynnt hefur verið um tilvik hægðatregðu og hægðastíflu sem hefur þarfnast sjúkrahússinnlagnar í tengslum við 0,75 mg af palónósetróni.

Auk þess hefur verið greint frá þrota í augum, öndunarerfiðleikum og vöðvaverkjum sem aukaverkunum af palónósetróni til inntöku, en þær hafa ekki komið fram meðan á þróun samsetningarinnar netúpítants og palónósetrónhýdróklóríðs stóð. Allar þessar aukaverkanir voru sjaldgæfar.

Örsjaldan hafa komið fyrir tilvik bráðaofnæmis, bráðaofnæmisviðbragða/bráðaofnæmislíkra viðbragða og losts við notkun palónósetróns í bláæð eftir að það kom á markað. Einkennin geta m.a. verið ofsakláði, kláði, ofnæmisjúgur, lágur blóðþrýstingur, þrengsli í koki, þyngsli fyrir brjósti, andþrengsli og meðvitundarleysi.

Tilkynnt hefur verið um tilvik serótónínheilkennis við notkun palónósetróns eins sér. Einkennin geta m.a. verið skjálfti, æsingur, svitnun, vöðvakippir í hreyfingum, ofspenna og hiti.

Öryggi notkunar Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykknis, lausnar var svipað og sést hefur við notkun Akynzeo 300 mg/0,5 mg harðra hylkja.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Samkvæmt reynslu hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru útsettir fyrir 600 mg af netúpítanti ásamt 1,50 mg af palónósetróni eru möguleg einkenni bráðar ofskömmtunar höfuðverkur, sundl, hægðatregða, kvíði, hjartsláttarónot, alsæluhugarástand og verkir í fótleggjum. Ef um ofskömmtun er að ræða skal hætta gjöf lyfsins og veita almenna stuðningsmeðferð og eftirlit. Vegna virkni netúpítants og palónósetróns gegn uppköstum, er ekki víst að hægt sé að valda uppköstum með lyfjum. Rannsóknir á skilun hafa ekki verið gerðar. Hins vegar er ólíklegt að skilun sé árangursrík meðferð við ofskömmtun, vegna mikils dreifingarrúmmáls palónósetróns og netúpítants.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, serótónín-5-HT₃-blokkar, ATC-flokkur: A04AA55.

Verkunarháttur

Netúpítant er sértækur blokki á „substance P/neurokínín 1“ (NK₁) viðtaka hjá mönnum.

Fosnetúpítant er forlyf netúpítants og þegar það er gefið í bláæð umbreytist það hratt í netúpítant (sjá kafla 5.2).

Palónósetrón er 5-HT₃ viðtakablokki með mikla bindisækni í þennan viðtaka og litla eða enga sækni í aðra viðtaka. Krabbameinslyf valda ógleði og uppköstum með því að örva losun serótóníns frá „enterochromaffin“ frumum í smáþörmum. Serótónín virkjar síðan 5-HT₃ viðtaka sem staðsettir eru á aðlægri skreyjtaug (e. vagal afferent) til þess að framkalla ógleði og uppköst.

Síðkomin uppköst hafa verið tengd virkjun neurokíníns 1 (NK₁) viðtaka af takýkínín ætt (sem eru víðs vegar í mið- og úttaugakerfinu) fyrir tilstilli „substance P“. Eins og sýnt hefur verið fram á bæði í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, blokkar netúpítant „substance P“-miðlaða svörun.

Sýnt var fram á að netúpítant fer yfir blóð-heilaþröskuld og er binding við NK₁ viðtaka 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% og 76,0% í rákakjarna eftir 6, 24, 48, 72 og 96 klst., talið upp í sömu röð, eftir gjöf 300 mg af netúpítanti.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á að gjöf Akynzeo til inntöku í samsettri meðferð með dexametasóni kemur í veg fyrir bráða og síðkomna ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum og meðalmiklum uppköstum, í tveimur aðskildum lykilrannsóknum.

Rannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum (e. Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC))

Í fjölsetra, slembiraðaðri, samhliða, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn sem tók til 694 sjúklinga voru verkun og öryggi stakra skammta af netúpítanti til inntöku í samsettri meðferð með palónósetróni til inntöku, borin saman við stakan skammt af palónósetróni til inntöku hjá krabbameinssjúklingum sem voru á meðferð með krabbameinslyfi sem innihélt cisplatín (miðgildi skammtastærðar = 75 mg/m²). Verkun Akynzeo var metin hjá 135 sjúklingum sem fengu stakan skammt til inntöku (300 mg af netúpítanti og 0,5 mg af palónósetróni) og 136 sjúklingum sem fengu 0,5 mg af palónósetróni einu sér til inntöku.

Meðferðaráætlun fyrir Akynzeo arm og palónósetrón 0,5 mg arm rannsóknarinnar er sett fram í töflu 2 hér á eftir.

Tafla 2: Meðferð gegn ógleði og uppköstum, til inntöku — HEC rannsókn

Meðferðaráætlun	Dagur 1	Dagar 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (Netúpítant 300 mg + Palónósetrón 0,5 mg) Dexametasón 12 mg	Dexametasón 8 mg einu sinni á sólarhring
Palónósetrón	Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 20 mg	Dexametasón 8 mg tvisvar á sólarhring

Aðalendapunktur verkunar var tíðni fullkominnar svörunar (skilgreind sem engin uppköst, engin hjálparlyf) innan 120 klst. (heildarfasi) eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar sem veldur miklum uppköstum.

Samantekt á lyknilniðurstöðum úr þessari rannsókn er sett fram í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga á krabbameinslyfjameðferð með cisplatíni sem sýndu svörun, sett fram eftir meðferðarhópi og fasa

	Akynzeo N=135 %	Palónósetrón 0,5 mg N=136 %	p-gildi
Aðalendapunktur			
Fullkomin vernd			
Heildarfasi [§]	89,6	76,5	0,004
Aðrir meginendapunktar			
Fullkomin svörun			
Bráðafasi [‡]	98,5	89,7	0,007
Síðari fasi [†]	90,4	80,1	0,018
Engin uppköst			
Bráðafasi	98,5	89,7	0,007
Síðari fasi	91,9	80,1	0,006
Heildarfasi	91,1	76,5	0,001
Engin veruleg ógleði			
Bráðafasi	98,5	93,4	0,050
Síðari fasi	90,4	80,9	0,004
Heildarfasi	89,6	79,4	0,021

[‡] Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir cisplatínmeðferð.

[†] Síðari fasi: 25 til 120 klst. eftir cisplatínmeðferð.

[§] Í heild: 0 til 120 klst. eftir cisplatínmeðferð.

Rannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum (e. Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC))

Í fjölsetra, slembiraðaðri, samhliða, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi sem gerð var til að meta yfirburði, voru verkun og öryggi eftir einn skammt af Akynzeo til inntöku borin saman við einn 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku hjá krabbameinssjúklingum sem áttu að fá fyrstu lotu meðferðar með antrasýklíni og cýklófosfamíði til meðferðar við illkynja æxli. Þegar rannsóknin fór fram var meðferð sem innihélt antrasýklín og cýklófosfamíð talin valda meðalmiklum uppköstum.

Nýlegar leiðbeiningar hafa uppfært það í mikil uppköst. Allir sjúklingarnir fengu stakan skammt af dexametasóni til inntöku.

Tafla 4: Meðferð gegn ógleði og uppköstum, til inntöku — MEC rannsókn

Meðferðaráætlun	Dagur 1	Dagar 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo (Netúpítant 300 mg + Palónósetrón 0,5 mg) Dexametasón 12 mg	Engin meðferð gegn ógleði og uppköstum
Palónósetrón	Palónósetrón 0,5 mg Dexametasón 20 mg	Engin meðferð gegn ógleði og uppköstum

Eftir að 1. meðferðarlotu var lokið gátu sjúklingar valið að taka þátt í framlengingu meðferðar í nokkrar lotur og fá sömu meðferð og í 1. lotu. Engin fyrirfram ákveðin takmörkun var á fjölda endurtekinna lota fyrir hvern sjúkling. Alls fengu 1450 sjúklingar rannsóknarlyf (Akynzeo n=725; Palónósetrón n=725). Af þeim luku 1438 sjúklingar (98,8%) 1. lotu og 1286 sjúklingar (88,4%) héldu áfram í framlengdri meðferð í nokkrar lotur. Alls fengu 907 sjúklingar (62,3%) framlengingu í nokkrar lotur í allt að hámarki átta meðferðarlotur.

Alls fengu 724 sjúklingar (99,9%) meðferð með cýklófosfamíði. Allir sjúklingarnir fengu auk þess meðferð með annaðhvort doxorúbisíni (68,0%) eða epirúbisíni (32,0%).

Aðalendapunktur verkunar var tíðni fullkominnar svörunar í síðari fasanum, 25-120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Samantekt á lykilatriðum úr þessari rannsókn er sett fram í töflu 5 hér á eftir.

Tafla 5: Hlutfall sjúklinga á krabbameinslyfjameðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði sem sýndu svörun, sett fram eftir meðferðarhópi og fasa – 1. lota

	Akynzeo N=724 %	Palónósetrón 0,5 mg N=725 %	p-gildi*
Aðalendapunktur			
Fullkomin svörun			
Síðari fasi [†]	76,9	69,5	0,001
Aðrir meginendapunktur			
Fullkomin svörun			
Bráðafasi [‡]	88,4	85,0	0,047
Heildarfasi [§]	74,3	66,6	0,001
Engin uppköst			
Bráðafasi	90,9	87,3	0,025
Síðari fasi	81,8	75,6	0,004
Heildarfasi	79,8	72,1	<0,001

	Akynzeo N=724 %	Palónósetrón 0,5 mg N=725 %	p-gildi*
Engin veruleg ógleði			
Bráðafasi	87,3	87,9	N.S.
Síðari fasi	76,9	71,3	0,014
Heildarfasi	74,6	69,1	0,020

* p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi, lagskipt eftir aldurshópi og svæði.

*Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

†Síðari fasi: 25 til 120 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

§Í heild: 0 til 120 klst. eftir meðferð með antrasýklíni og cýklófosfamíði.

Sjúklingar fengu áframhaldandi meðferð í endurteknum lotum, í allt að 7 lotur af krabbameinslyfjameðferð til viðbótar. Virkni Akynzeo gegn ógleði og uppköstum hélst gegnum allar endurteknu loturnar hjá sjúklingunum sem héldu áfram, í hverri einustu lotu.

Áhrif ógleði og uppkasta á daglegt líf sjúklinga var metið samkvæmt FLIE-staðli (e. Functional Living Index–Emesis). Hlutfall sjúklinga þar sem heildaráhrif á daglegt líf voru engin var 6,3% hærra (p-gildi = 0,005) í Akynzeo hópnum (78,5%) en í palónósetrón hópnum (72,1%).

Rannsókn á öryggi notkunar í endurteknum lotum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum eða krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmiklum uppköstum

Í aðskilinni rannsókn var alls 413 sjúklingum, sem voru að fá upphafsmeðferð með endurteknum lotum af krabbameinslyfjameðferð (þ.m.t. karbóplatíni, cisplatíni, oxaliplatíni og doxorubísíni), slembiraðað til að fá annaðhvort Akynzeo (n=309) eða aprepitant og palónósetrón (n=104). Öryggi og verkun hélst meðan á öllum lotum stóð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Akynzeo hjá einum eða fleiri undirhópum barna til fyrirbyggjandi meðferðar við ógleði og uppköstum í tengslum við krabbameinslyfjameðferð eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Netúpítant

Upplýsingar um heildaraðgengi netúpítants hjá mönnum liggja ekki fyrir, en samkvæmt niðurstöðum tveggja rannsókna á netúpítanti til gjafar í bláæð er aðgengi hjá mönnum áætlað yfir 60%.

Í rannsóknum á stökum skömmtum til inntöku var netúpítant mælanlegt í plasma 15 mínútum til 3 klst. eftir inntöku. Plamaþéttni fylgdi fyrsta stigs frásogsferli og náði C_{max} á um það bil 5 klst.

Hækkun á C_{max} og AUC-gildi var umfram hlutfallslega hækkun af skömmtum sem voru frá 10 mg til 300 mg.

Hjá 82 heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 300 mg skammt af netúpítanti til inntöku var hámarksþéttni netúpítants í plasma (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (meðaltal $\pm$ SD) og miðgildi tímans fram að hámarksþéttni (T_{max}) var 5,25 klst., AUC var 15.032 ± 6.858 klst. ng/ml. Í samanlagðri greiningu var útsetning fyrir netúpítanti meiri hjá konum en körlum. Hækkun C_{max} var 1,31-föld, hækkun á AUC-gildi var 1,02 föld og lenging helmingunartíma var 1,36-föld.

Netúpítant AUC_{0-∞} hækkaði 1,1-falt og C_{max} hækkaði 1,2-falt eftir fituríka máltíð.

Fosnetúpítant

Eftir gjöf staks skammts af Akynzeo, sem gefinn var heilbrigðum einstaklingum og krabbameinssjúklingum með innrennsli á 30 mínútum, náði fosnetúpítant C_{max} í lok innrennslisgjafarinnar og var lokahelmingunartími innan við 1 klukkustund. Innan 30 mínútna eftir að innrennslisgjöfinni lauk lækkaði þéttni fosnetúpítants niður í minna en 1% af C_{max} . Lyfjahvarfafræðilegar breytur netúpítants og palónósetróns voru svipaðar þeim sem komu fram eftir gjöf Akynzeo 300 mg/0,5 mg harðra hylkja.

Tafla 6: Lyfjahvarfafræðilegar breytur (meðaltal og CV%) eftir gjöf staks skammts af Akynzeo innrennslisþykni, lausn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með krabbamein

		Fosnetúpítant	Netúpítant	Palónósetrón ²
C_{max} (ng/ml)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	6.431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Sjúklingar	3.478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (klst.)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Sjúklingar	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*klst./ml)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	2.938 (12)	13.854 (21)	35 (33)
	Sjúklingar	1.401 (46)	15.588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (klst.)	Heilbrigðir sjálfboðaliðar	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Sjúklingar	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ miðgildi (lág.-há.); ² Stakur skammtur í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum

Gildi C_{max} og AUC fyrir fosnetúpítant voru lægri hjá sjúklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum þó að altæk útsetning fyrir netúpítanti væri sambærileg.

Hjá heilbrigðum einstaklingum var aukning altækrar útsetningar fosnetúpítants í réttu hlutfalli við aukna skammta af fosnetúpítanti frá 17,6 mg til 353 mg.

Palónósetrón

Eftir inntöku frásogast palónósetrón vel og nær heildaraðgengi 97%. Eftir staka skammta til inntöku með notkun jafnaðrar lausnar var hámarksþéttni (C_{max}) palónósetróns að meðaltali, sem og svæðið undir þéttiferlinum ($AUC_{0-\infty}$), í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 3,0 til 80 µg/kg hjá heilbrigðum einstaklingum.

Hjá 36 heilbrigðum körlum og konum sem fengu stakan 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku var hámarksplasmaþéttni (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (meðaltal $\pm$ SD) og tíminn fram að hámarksþéttni (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ klst. Hjá konum ($n=18$) var AUC að meðaltali 35% hærra og C_{max} að meðaltali 26% hærra en hjá körlum ($n=18$). Hjá 12 krabbameinssjúklingum sem fengu stakan 0,5 mg skammt af palónósetróni til inntöku einni klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð, var C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{max} var $5,1 \pm 5,9$ klst. AUC var 30% hærra hjá krabbameinssjúklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum. Fiturík máltíð hafði ekki áhrif á C_{max} og AUC palónósetróns til inntöku.

Dreifing

Netúpítant

Eftir að krabbameinssjúklingum var gefinn stakur 300 mg skammtur af netúpítanti einkenndist dreifing netúpítants af tveggja hólfa líkani með áætlað miðgildi altækrar úthreinsunar 20,5 l/klst. og mikið dreifingarrúmmál í miðhólfi (486 l). Binding netúpítants og tveggja umbrotsefna þess, M1 og M3, við plasmaprótein hjá mönnum er >99% við þéttni á bilinu 10 til 1500 ng/ml. Þriðja meginumbrotsefnið, M2, er >97% bundið plasmapróteinum.

Fosnetúpítant

Dreifingarrúmmál fosnetúpítants að meðaltali $\pm$ staðalfrávik hjá heilbrigðum einstaklingum var 124 ± 76 lítrar og hjá sjúklingum 295 ± 535 lítrar. Próteinbinding fosnetúpítants í plasma hjá mönnum var 92% við 1 míkrómól og 95% við 10 míkrómól. Fríi hlutinn var á bilinu 5-8%.

Palónósetrón

Dreifingarrúmmál palónósetróns er um það bil $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Um það bil 62% af palónósetróni er bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Netúpítant

Þrjú umbrotsefni hafa greinst í plasma hjá mönnum eftir skammta sem eru 30 mg og stærri af netúpítanti til inntöku (desmetýlafleiðan, M1; N-oxíðafleiðan, M2; og OH-metýlafleiðan, M3). Rannsóknir á *in vitro* umbrotum hafa bent til þess að CYP3A4, og í minna mæli CYP2D6 og CYP2C9, eigi þátt í umbrotum netúpítants. Eftir gjöf staks 300 mg skammts af netúpítanti til inntöku var hlutfallið milli meðalþétni netúpítants í plasma og geislavirkni í plasma á bilinu 0,13 til 0,49 á 96 klukkustunda tímabili eftir skammtinn. Hlutfallið var háð tíma og lækkuðu gildin smám saman eftir að 24 klst. voru liðnar frá inntöku, sem sýnir að netúpítant umbrotnar hratt. C_{max} var um það bil 11%, 47% og 16% af móðurlyfinu fyrir M1, M2 og M3, talið upp í sömu röð. M2 hafði lægsta AUC-gildið miðað við móðurlyfið (14%) en AUC-gildi fyrir M1 var um það bil 29% og fyrir M3 u.þ.b. 33% af móðurlyfinu. Sýnt var fram á að M1, M2 og M3 umbrotsefnin voru öll lyfjafræðilega virk í lyfjahvarfalíkani fyrir dýr og var M3 virkast og M2 minnst virkt.

Fosnetúpítant

Fosnetúpítant umbrotnar hratt *in vivo* með efnaskiptavatsrofi í netúpítant. Hjá sjúklingum sem fá Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykknir, lausn í bláæð, var útsetning fyrir netúpítanti 17-föld útsetning fyrir fosnetúpítanti, samkvæmt hlutfalli AUC-gilda þeirra. Umbrotsefni netúpítants M1, M2 og M3 mynduðust hratt úr því netúpítanti sem losnaði. Hjá sjúklingum var útsetning fyrir umbrotsefnunum M1, M2 og M3 32%, 21% og 28% af útsetningu fyrir netúpítanti, talið upp í sömu röð, samkvæmt hlutfalli AUC-gilda þeirra. Miðgildi t_{max} fyrir M1, M2, og M3 voru 12, 2 og 12 klst., talið upp í sömu röð.

Palónósetrón

Brotthvarf palónósetróns verður eftir mörgum leiðum og um það bil 50% umbrotna yfir í tvö aðalumbrotsefni: N-oxíðpalónósetrón og 6-S-hýdroxýpalónósetrón. Þessi umbrotsefni hafa minna en 1% af 5-HT₃ viðtakablokkavirkni palónósetróns. Rannsóknir á umbrotum *in vitro* benda til þess að CYP2D6, og í minna mæli CYP3A4 og CYP1A2, eigi þátt í umbrotum palónósetróns. Hins vegar er ekki marktækur munur á klínískum lyfjahvarfabreytum milli lyfja sem valda litlum umbrotum á hvarfefnum CYP2D6 og lyfja sem valda miklum umbrotum á þeim.

Brotthvarf

Netúpítant

Eftir gjöf staks skammts af Akynzeo verður brotthvarf netúpítants úr líkamanum á veldisháðan hátt (e. multi-exponential), með helmingunartíma brotthvarfs að meðaltali 88 klst. hjá krabbameins-sjúklingum. Úthreinsun í nýrum er ekki marktæk brotthvarfsleið fyrir netúpítant-tengdar einingar. Að meðaltali er sá hluti netúpítantskammts til inntöku sem útskilst óbreyttur í þvagi innan við 1%, en alls komu 3,95% af geislavirka skammtinum fram í þvagi og 70,7% í hægðum.

Um það bil helmingur geislavirkinnar sem gefin er til inntöku sem [¹⁴C]-netúpítant kom fram í þvagi og hægðum innan 120 klst. frá skammtagjöf. Áætlað var að brotthvarfi eftir báðum leiðum væri lokið á 29.-30. degi eftir inntöku skammtsins.

Fosnetúpítant

Eftir gjöf Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykkis, lausnar í bláæð lækkaði plasmþétni fosnetúpítants samkvæmt tvífasa veldisfalli. Þrjátíu mínútum eftir lok innrennslisgjafarinnar var meðalþétni fosnetúpítants í plasma innan við 1% af C_{max} .

Palónósetrón

Eftir að sex heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur 0,75 mg skammtur af [¹⁴C]-palónósetróni til inntöku útskildust 85% til 93% af heildargeislavirkninni í þvagi og brotthvarf 5% til 8% varð með

hægðum. Magn óbreytts palónósetróns sem útskildist í þvagi var um það bil 40% af gefnum skammti. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 0,5 mg hylki af palónósetróni var lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) palónósetróns 37 ± 12 klst. (meðaltal $\pm$ SD) og hjá krabbameinssjúklingum var $t_{1/2}$ 48 ± 19 klst. Eftir stakan skammt af u.þ.b. 0,75 mg af palónósetróni til gjafar í bláæð, var heildarúthreinsun palónósetróns úr líkamanum hjá heilbrigðum einstaklingum 160 ± 35 ml/klst./kg (meðaltal $\pm$ SD) og úthreinsun um nýru var $66,5 \pm 18,2$ ml/klst./kg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Netúpítant

Hámarksþéttni og heildarútsetning fyrir netúpítanti var aukin hjá einstaklingum með væga ($n=8$), miðlungsmikla ($n=8$) og verulega ($n=2$) skerta lifrarstarfsemi samanborið við paraða heilbrigða einstaklinga þó að um væri að ræða áberandi einstaklingsbundinn breytileika bæði hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir netúpítanti (C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) samanborið við paraða heilbrigða einstaklinga var 11%, 28% og 19% meiri hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 70%, 88% og 143% meiri hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, talið upp í sömu röð. Þannig að aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi ≥ 9).

Palónósetrón

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á heildarúthreinsun palónósetróns úr líkamanum samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þó að lokahelmingunartími brotthvarfs sé lengdur og altæk útsetning fyrir palónósetróni sé að meðaltali meiri hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi gefur það ekki tilefni til skammtaminnkunar.

Skert nýrnastarfsemi

Netúpítant

Engar sértækar rannsóknir voru gerðar til að meta netúpítant hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í ADME-rannsókninni útskildust innan við 5% af öllu netúpítant-tengdu efni í þvagi og innan við 1% af netúpítantskammtinum útskildist óbreytt í þvagi og því væri uppsöfnun netúpítants eða umbrotsefna eftir stakan skammt hverfandi. Ennfremur sýndi lyfjahvarfarannsókn á hópum enga fylgni milli lyfjahvarfabreyta netúpítants og merkja um truflun á nýrnastarfsemi.

Palónósetrón

Væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur palónósetróns. Altæk útsetning fyrir palónósetróni til gjafar í bláæð jókst um u.þ.b. 28% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi miðað við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá hópum höfðu sjúklingar með minnkaða kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) einnig minnkaða úthreinsun palónósetróns, en sú minnkun myndi ekki leiða til marktækrar breytingar á útsetningu fyrir palónósetróni.

Því er hægt að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi Akynzeo án aðlögunar skammta.

Hvorki netúpítant né palónósetrón hafa verið metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Palónósetrón

Í forklínískum rannsóknum komu eiturveirar einungis fram við skömmun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmun fyrir menn að litlu skipti fyrir klínísku notkun. Forklínískar rannsóknir sýna að palónósetrón, þó eingöngu við háa þéttni, getur lokað jónagöngum sem taka þátt í afskautun og endurskautun í sleglum og þannig lengt hrifspennu. Hrönnun þekjuvefs sáðpípla kom fyrir í

tengslum við palónósetrón eftir rannsókn á eiturverkunum hjá rottum eftir endurtekna skammta til inntöku í einn mánuð. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu né þroska eftir fæðingu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknnum um flutning yfir fylgju (sjá kafla 4.6). Palónósetrón veldur ekki stökkbreytingum. Stórir skammtar af palónósetróni (hver skammtur olli að minnsta kosti 15-faldri útsetningu hjá mönnum) sem gefnir voru daglega í tvö ár ollu aukinni tíðni æxla í lifur, æxlisvaxtar í innkirtlum (skjaldkirtli, heiladingli, brisi og nýrnahettumerg) og æxla í húð hjá rottum en ekki hjá músum. Undirliggjandi verkunarháttur er ekki að fullu ljós, en vegna þess hve stórir skammtar voru notaðir og þar sem lyfið er ætlað til stakrar notkunar hjá mönnum hafa þessar niðurstöður ekki áhrif á klíniska notkun.

Netúpítant og samsett meðferð með palónósetróni

Í forklínískum rannsóknum sem beindust að lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta komu eiturverkanir einungis fram við skömmtnun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtnun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíniska notkun. Uppsöfnun fosfólípíða (froðukenndar átfrumur) hefur sést eftir endurtekna gjöf netúpítants hjá rottum og hundum. Áhrifin voru afturkræf eða afturkræf að hluta eftir afturbatatímabilið. Mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að netúpítant og umbrotsefni þess sem og samsett meðferð með palónósetróni geti, þó eingöngu við mjög háa þéttni, lokað jónagöngum sem eiga þátt í afskautun og endurskautun í sleglum og lengt hrifspennu. Dýrarannsóknir á áhrifum netúpítants á æxlun benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Aukin tíðni óeðlilegrar stöðu útlíma og loppa, samvaxtar bringubeinsliðar og vöntun á myndun aukalungnablaðs sást hjá kaninum eftir gjöf 10 mg/kg/sólarhring eða meira af netúpítanti einu sinni á sólarhring meðan á líffæramyndun stóð. Í forkönnun sem gerð var hjá kaninum til að finna skammtabil komu kloffinn gómur, lítill augu (e. microphthalmia) og vöntun á augasteini (e. aphakia) fram hjá fjórum fósturum í sama goti hjá hópnum sem fékk 30 mg/kg/sólarhring. Mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt. Engar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknnum um netúpítant með tilliti til flutnings yfir fylgju eða brjóstgjafa. Netúpítant veldur ekki stökkbreytingum.

Fosnetúpítant

Dagleg gjöf fosnetúpítants í bláæð hjá rottum (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 3-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar) á tímabili líffæramyndunar olli seinkaðri beinmyndun lífbeins. Engin áhrif á þroska fósturvísis/fósturs sást við daglega gjöf allt að 13 mg/kg af fosnetúpítanti hjá rottum (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 2-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar). Vegna takmarkaðrar altækrar útsetningar fyrir fosnetúpítanti hjá þunguðum rottum er ekki mögulegt að setja fram AUC-grundvallaðan samanburð á útsetningu fyrir fosnetúpítanti hjá rottum og mönnum. Aukning á endurupptöku sást við daglega gjöf 6 mg/kg/dag eða meira af fosnetúpítanti í bláæð hjá kaninum (AUC-gildi sem var 9-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar fyrir fosnetúpítant og 0,4-falt hærra fyrir netúpítant) á tímabili líffæramyndunar. Engin áhrif sást hjá kaninum við 3 mg/kg/dag (AUC-gildi sem var 5,4-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar fyrir fosnetúpítant og 0,4-falt hærra fyrir netúpítant). Dagleg gjöf 39 mg/kg af fosnetúpítanti í bláæð hjá rottum (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 3-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar) meðan á líffæramyndun stóð og á meðan ungar voru á spena olli minni líkamsþyngd unga við got og meðan á þroska stóð og seinkun á líkamsþroska (los á úteyra, opnun augna og aðskilnaði forhúðar frá slímhúðinni). Þessi áhrif tengdust eiturverkunum á móður (minnkuð þyngdaraukning og minni fæðuneysla). Engin áhrif komu fram hjá afkvæmum eða mæðrum við 13 mg/kg/dag (AUC-gildi fyrir netúpítant sem var 2-falt hærra en hjá mönnum af ráðlögðum stökum skammti sem gefa skal í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar).

Fosnetúpítant –palónósetrón samsetning

Gjöf í bláæð og í slagæð hjá kanínum: af klínískum einkennum kom fram mjög vægur eða vægur roði. Engar breytingar sást við smásjárskoðun.

Gjöf við bláæð (röng íkomuleið/lyfjagjöf fyrir slysi) hjá kanínum: af klínískum einkennum kom fram mjög vægur eða vægur roði og mjög vægur bjúgur. Við smásjárskoðun var greint frá langvinnri bólgu (vægri til miðlungsmikilli) og offjölgun þekjufrumna í húð (lágmarks til vægri).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Tvínatríumedetat (E386)

Natríumhýdroxíð (E524) (til stillingar á pH)

Saltsýra (E507) (1M til stillingar á pH)

Vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Akynzeo innrennslisþykkni, lausn er ósamrýmanlegt við allar lausnir sem innihalda tvígildar katjónir (t.d. Ca^{2+} og Mg^{2+}), þ.m.t. Hartman lausn og Ringer laktatlausn.

Akynzeo innrennslisþykkni, lausn á ekki að gefa með innrennsli samtímis eða blandað við önnur efni, íblöndunarefni eða lyf til notkunar í bláæð, nema sýnt hafi verið fram á samrýmanleika. Ef sama innrennslisslanga er notuð til innrennslisgjafar nokkurra mismunandi lyfja hverju á eftir öðru skal skola slönguna fyrir og eftir innrennslisgjöf Akynzeo með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Geymið þynnta lausn við lægri hita en 25°C.

Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir við 25°C meðan á notkun stendur eftir þynningu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eins skammts 20 ml hettuglös úr gleri með 20 mm gúmmítappa og 20 mm álinnsiglisloki.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Akynzeo verður að þynna fyrir gjöf.

Undirbúningur Akynzeo

Skref 1	Viðhafið smitgát og útbúið innrennslishettuglas eða poka fylltan með 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.
Skref 2	Viðhafið smitgát og dragið allt rúmmálið af þykkninu úr AKYNZEO hettuglasinu og flytjið yfir í innrennslishettuglasið eða pokann sem inniheldur 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf til þess að fá 50 ml heildarrúmmál.
Skref 3	Skoðið þynntu lokalausnina með tilliti til sýnilegra agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Fargið hettuglasinu eða pokanum ef agnir og/eða litabreytingar eru sýnilegar.

Akynzeo má ekki þynna með lausnum ef ekki hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þeirra (sjá kafla 6.2).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. maí 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. janúar 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hörð hylki
netúpítant/palónósetrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 300 milligrömm af netúpítanti og 0,5 milligrömm af palónósetróni (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa og sorbítól (E420). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

1 hart hylki
4x1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/001 1 hart hylki
EU/1/15/1001/002 4x1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

akynzeo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hörð hylki
netúpítant/palónósetrón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Helsinn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
fosnetúpítant/palónósetrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti (sem klóríðhýdróklóríð), sem samsvarar 197,5 mg af netúpítanti, og 0,25 mg af palónósetróni (sem hýdróklóríð).

Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 4,7 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 3,95 mg af netúpítanti, og 0,005 mg af palónósetróni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð og saltsýru.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Eftir blöndun og þynningu: 24 klukkustundir við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
fosnetúpítant/palónósetrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti (sem klóríðhýdróklóríð), sem samsvarar 197,5 mg af netúpítanti, og 0,25 mg af palónósetróni (sem hýdróklóríð).

Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 4,7 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 3,95 mg af netúpítanti, og 0,005 mg af palónósetróni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð og saltsýru.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Eftir blöndun og þynningu: 24 klukkustundir við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykkni, lausn
fosnetúpítant/palónósetrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti (sem klóríðhýdróklóríð), sem samsvarar 197,5 mg af netúpítanti, og 0,25 mg af palónósetróni (sem hýdróklóríð).

Hver ml af þykkni, lausn inniheldur 11,75 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 9,87 mg af netúpítanti, og 0,0125 mg af palónósetróni.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn 4,7 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 3,95 mg af netúpítanti, og 0,005 mg af palónósetróni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð, saltsýru og vatn.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Eftir þynningu: 24 klukkustundir við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykkni, lausn
fosnetúpítant/palónósetrón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti (sem klóríðhýdróklóríð), sem samsvarar 197,5 mg af netúpítanti, og 0,25 mg palónósetróni (sem hýdróklóríð).

Hver ml af þykkni, lausn inniheldur 11,75 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 9,87 mg af netúpítanti, og 0,0125 mg af palónósetróni.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn 4,7 mg af fosnetúpítanti, sem samsvarar 3,95 mg af netúpítanti, og 0,005 mg af palónósetróni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð, saltsýru og vatn.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Eftir þynningu: 24 klukkustundir við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1001/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hörð hylki netúpítant/palónósetrón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Akynzeo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Akynzeo
3. Hvernig nota á Akynzeo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Akynzeo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Akynzeo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Akynzeo

Akynzeo inniheldur tvö lyf („virk efni“) sem nefnast:

- netúpítant
- palónósetrón.

Notkun Akynzeo

Akynzeo er notað til þess að koma í veg fyrir ógleði og uppköst hjá fullorðnum krabbameins-sjúklingum á meðan þeir fá krabbameinslyfjameðferð.

Verkun Akynzeo

Krabbameinslyf geta valdið því að efni sem nefnast serótónín og „substance P“ myndast í líkamanum. Það örvar miðstöð í heilanum sem veldur uppköstum þannig að þér verður óglatt eða þú kastar upp. Lyfin í Akynzeo bindast viðtökum í taugakerfinu sem verkun serótóníns og „substance P“ fer eftir. Netúpítant (sem er NK₁ viðtakablokki) blokkar viðtakana fyrir „substance P“ og palónósetrón (sem er 5-HT₃ viðtakablokki) blokkar ákveðna viðtaka fyrir serótónín. Með því að blokka virkni „substance P“ og serótóníns á þennan hátt, hjálpa lyfin til við að koma í veg fyrir örvun miðstöðvarinnar í heilanum sem veldur uppköstum og því að þú kastir upp.

2. Áður en byrjað er að nota Akynzeo

Ekki má nota Akynzeo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir netúpítanti eða palónósetróni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef ekki er ljóst hvort um ofnæmi er að ræða skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.
- ef um þungun er að ræða.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Akynzeo er notað ef:

- þú ert með lifrarvandamál

- þú ert með fyrirstöðu í meltingarvegi eða þú hefur einhvern tíma haft hægðatregðu
- þú eða einhver af nánnum ættingjum þínum hefur einhvern tíma haft hjartavandamál sem nefnist „lenging á QT-bili“
- þú hefur haft einhver önnur hjartavandamál
- þér hefur verið sagt að það sé ójafnvægi á söltum í blóðinu, svo sem kalíum og magnesíum, sem ekki hefur verið leiðrétt.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Akynzeo.

Börn og unglingar

Ekki má nota Akynzeo handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Akynzeo

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn sérstaklega vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- lyf við þunglyndi eða kvíða sem nefnast sértækir serótónín-endurupptökuhemlar – svo sem flúoxetín, paroxetín, sertralín, flúvoxamín, cítalópram eða escítalópram
- lyf við þunglyndi eða kvíða sem nefnast sértækir serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar – svo sem venlafaxín eða duloxetín.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn einnig vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum þar sem lækinn gæti þurft að breyta skömmtum þeirra:

- lyf sem geta valdið óeðlilegum hjartslætti svo sem amíódarón, níkardipín, kínidín, moxifloxaín, halóperidól, klórprómasín, ketíapín, tíórídasín og domperidón
- lyf sem hafa þröngt meðferðarbil og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, svo sem cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín
- sum krabbameinslyf – svo sem dosetaxel og etópósíð
- erýtrómýsín – til meðferðar við bakteríusýkingum
- mídazólám – róandi lyf sem notað er við kvíða
- dexametasón – sem hægt er að nota til meðferðar við ógleði og uppköstum
- ketókónasól – til meðferðar við Cushings heilkenni
- rífampísín – til meðferðar við berklum og öðrum sýkingum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Akynzeo.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki taka Akynzeo ef þú ert þunguð eða ef þú ert kona á barneignaraldri sem ekki notar getnaðarvarnir.

Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Akynzeo. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið fer yfir í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli eða þreytu eftir að þú tekur Akynzeo. Ef það gerist skaltu ekki aka bíl eða nota verkfæri eða vélar.

Akynzeo inniheldur súkrósa, sorbítól (E420), natríum og getur innihaldið örlítið af soja. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur 7 mg af sorbítóli (E420) í hverju hörðu hylki.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið getur innihaldið örlítið af lesítíni – sem kemur úr soja. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabáunum mega ekki nota lyfið.

3. Hvernig nota á Akynzeo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er eitt hylki (hvert hylki inniheldur 300 mg af netúpítanti og 0,5 mg af palónósetróni).
- Taka á hylkið um það bil 1 klst. áður en meðferðarlotan með krabbameinslyfinu hefst.
- Akynzeo má taka með eða án matar.

Akynzeo er tekið fyrir krabbameinslyfjameðferðina til þess að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Akynzeo á ekki að taka dagana eftir krabbameinslyfjameðferðina – nema að önnur lota krabbameinslyfjameðferðar sé um það bil að hefjast.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Venjulegur skammtur er 1 hylki. Ef þú heldur að þú hafir tekið meira en þú átt að taka, skaltu hafa samband við læknum án tafar. Einkenni ofskömmunar geta m.a. verið höfuðverkur, sundl, hægðatregða, kvíði, hjartsláttarótt, alsæluhugarástand og verkir í fótleggjum.

Ef gleymist að taka Akynzeo

Ef þú heldur að þú hafir gleymt að taka skammtinn þinn, skaltu hafa samband við læknum án tafar.

Ef hætt er að nota Akynzeo

Akynzeo er notað til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir ógleði og uppköst meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur. Ef þú vilt ekki taka Akynzeo, ræddu það þá við læknum. Ef þú ákveður að taka ekki Akynzeo (eða annað svipað lyf), er líklegt að krabbameinslyfjameðferðin valdi ógleði og uppköstum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættu að taka Akynzeo og láttu læknum vita án tafar ef þú tekur eftir eftirfarandi alvarlegri aukaverkun – þú gætir þurft bráða læknishjálp:

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- veruleg ofnæmisviðbrögð, einkenni eru m.a. ofsakláði, húðútbrot, kláði, erfiðleikar við öndun eða kyngingu, þroti í munni, andliti, vörum, tungu eða koki og stundum blóðþrýstingsfall.

Aðrar aukaverkanir

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við eftirfarandi aukaverkanir:

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- hægðatregða
- þreyta.

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hárlos
- orkuleysi (máttleysi)
- minnkuð matarlyst
- hár blóðþrýstingur
- upphleypt útbrot á húð með kláða (ofsakláði)
- einkenni frá hjartavöðvanum (hjartavöðvakvilli)
- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi), sundl eða erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- meltingartruflanir, þ.m.t. magaóþægindi, uppþemba, ógleði, verkir, meltingaróþægindi, hiksti, vindgangur eða niðurgangur
- há gildi ákveðinna ensíma, þ.m.t. alkalísks fosfatasa í blóði og lifrartransamínasa (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há gildi kreatíníns – sem eru mæligildi fyrir nýrnastarfsemi (koma fram í blóðrannsóknnum)
- breytingar á hjartalínuriti (sem nefnast „lenging á QT-bili og PR-bili“, „leiðnitruflanir“, „hraðtaktur“ og „fyrstu gráðu gáttasleglarof“)
- fækkun „daufkyrninga“ – tegundar af hvítum blóðfrumum sem vinna gegn sýkingum (kemur fram við blóðrannsókn)
- fjölgun hvítra blóðfrumna (kemur fram við blóðrannsóknir).

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum)

- bakverkur, liðverkir
- hitatilfinning, andlitsroði eða roði á öðrum húðsvæðum (roðakast)
- húðútbrot með kláða
- syfjutilfinning
- svefnvandamál
- eyrnasuð
- uppköst
- lágur blóðþrýstingur
- brjóstverkur (sem ekki kemur frá hjarta)
- dofi, þokusýn
- skyndilegt taugaáfall, skapbreytingar
- sýking og bólga í þvagblöðru (blöðrubólga)
- gyllinæð
- tárubólga (tegund af bólgu í augum)
- blóðkalíumlækkun (kemur fram við blóðrannsókn)
- breytingar (eða truflanir) á hjartsláttartakti
- hjartalokusjúkdómur (míturlökuleki)
- skán á tungu, erfiðleikar við kyngingu, munnþurrkur, ropi, óeðlilegt bragð eftir inntöku lyfsins
- minnkað blóðflæði til hjartavöðvans (blóðþurrð í hjarta)
- há blóðþéttni fosfókínasa/kreatínfosfókínasa MB – sem sýnir skyndilega minnkun á blóðflæði til hjartans (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni tróponíns – sem sýnir truflun á starfsemi hjartavöðvans (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni litarefnisins bilirúbíns – sem sýnir truflun á lifrarstarfsemi (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni mýóglóbíns – sem sýnir vöðvaskemmdir (kemur fram við blóðrannsóknir)

- há blóðþéttni þvagefnis – sem sýnir truflun á nýrnastarfsemi (kemur fram við blóðrannsóknir)
- fjölgun „eitolfrumna“ – tegundar af hvítum blóðfrumum sem vinna gegn sýkingum (kemur fram við blóðrannsóknir)
- fækkun hvítra blóðfrumna (kemur fram við blóðrannsóknir)
- breytingar á hjartalínuriti (sem nefnast „ST-lækkun“, „óeðlilegt ST-T bil“, „hægra/vinstra greinrof“ og „annarrar gráðu gáttasleglarof“).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á Akynzeo

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Akynzeo inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru palónósetrón og netúpítant. Hvert hart hylki inniheldur þrjár töflur (300 mg af netúpítanti) og eitt mjúkt hylki (palónósetrón hýdróklóríð sem jafngildir 0,5 milligrömmum af palónósetróni).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi (E460), súkrósa-lárínsýru-esterar, póvídón K-30, natríumkroskarmellósi, hýdreruð kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat, magnesíumsterat, glýseról einkaprýlkapróat (tegund I), glýseról, pólýglýserýlóleat, hreinsað vatn, bútýlhýdroxýanísol (E320), gelatín, sorbítól (E420), 1,4 sorbítan, títantvíoxíð (E171), gljái gljálakks (esteraður að hluta), gult, rautt og svart járnnoxíð (E172) og própýlenglýkól (E1520).

Lyfið inniheldur súkrósa, sorbítól (E420), natríum og mögulega soja – sjá nánari upplýsingar í kafla 2.

Lýsing á útliti Akynzeo og pakkingastærðir

Hörðu hylkin eru ógegnisæ með hvítum botni og karamellulituðu loki með „HE1“ prentuðu á botninn. Pakkingastærðir innihalda 1 hylki í álþynnupakkningu eða 4 x 1 hart hylki í rofum stakskammta álþynnupakkningum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Bausch Health Poland sp. z o.o., Podružnica Zagreb
Tel: +385 1 670 0750

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**Lietuva**

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

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

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>)

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Akynzeo 235 mg/0,25 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn fosnetúpítant/palónósetrón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Akynzeo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Akynzeo
3. Hvernig þér er gefið Akynzeo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Akynzeo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Akynzeo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Akynzeo

Akynzeo inniheldur tvö lyf („virk efni“) sem nefnast:

- fosnetúpítant
- palónósetrón.

Notkun Akynzeo

Akynzeo er notað til þess að koma í veg fyrir ógleði og uppköst hjá fullorðnum krabbameins-sjúklingum á meðan þeir fá krabbameinslyfjameðferð.

Verkun Akynzeo

Krabbameinslyf geta valdið því að efni sem nefnast serótónín og „substance P“ myndast í líkamanum. Það örvar miðstöð í heilanum sem veldur uppköstum þannig að þér verður óglatt eða þú kastar upp. Lyfin í Akynzeo bindast viðtökum í taugakerfinu sem verkun serótóníns og „substance P“ fer eftir. Fosnetúpítant sem umbreytist í netúpítant (sem er NK₁ viðtakablokki) í líkamanum blokkar viðtakana fyrir „substance P“ og palónósetrón (sem er 5-HT₃ viðtakablokki) blokkar ákveðna viðtaka fyrir serótónín. Með því að blokkera virkni „substance P“ og serótóníns á þennan hátt, hjálpa lyfin til við að koma í veg fyrir örvun miðstöðvarinnar í heilanum sem veldur uppköstum og því að þú kastir upp.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Akynzeo

Ekki á að gefa þér Akynzeo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fosnetúpítanti, netúpítanti eða palónósetróni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef ekki er ljóst hvort um ofnæmi er að ræða skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið lyfið.
- ef um þungun er að ræða.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Akynzeo ef:

- þú ert með lifrарvandamál
- þú ert með fyrirstöðu í meltingarvegi eða þú hefur einhvern tíma haft hægðatregðu
- þú eða einhver af nánnum ættingjum þínum hefur einhvern tíma haft hjartavandamál sem nefnist „lenging á QT-bili“

- þú hefur haft einhver önnur hjartavandamál
- þér hefur verið sagt að það sé ójafnvægi á söltum í blóðinu, svo sem kalíum og magnesíum, sem ekki hefur verið leiðrétt.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Akynzeo.

Börn og unglingar

Akynzeo má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Akynzeo

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn sérstaklega vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- lyf við þunglyndi eða kvíða sem nefnast sértækir serótónín-endurupptökuhemlar – svo sem flúoxetín, paroxetín, sertralín, flúvoxamín, cítalópram eða escítalópram
- lyf við þunglyndi eða kvíða sem nefnast sértækir serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar – svo sem venlafaxín eða duloxetín.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn einnig vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum þar sem lækinn gæti þurft að breyta skömmtum þeirra:

- lyf sem geta valdið óeðlilegum hjartslætti svo sem amíóðarón, níkardípín, kínidín, moxifloxaín, halóperidól, klórprómasín, ketíapín, tíórídasín og domperidón
- lyf sem hafa þröngt meðferðarbil og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, svo sem cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín
- sum krabbameinslyf – svo sem dosetaxel og etópósíð
- erýtrómýsín – til meðferðar við bakteríusýkingum
- mídazólám – róandi lyf sem notað er við kvíða
- dexametasón – sem hægt er að nota til meðferðar við ógleði og uppköstum
- ketókónasól – til meðferðar við Cushings heilkenni
- rífampísín – til meðferðar við berklum og öðrum sýkingum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Akynzeo.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið.

Ekki á að gefa þér Akynzeo ef þú ert þunguð eða ef þú ert kona á barneignaraldri sem ekki notar getnaðarvarnir.

Ekki hafa barn á brjósti ef þér er gefið Akynzeo. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið fer yfir í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli eða þreytu eftir að þér er gefið Akynzeo. Ef það gerist skaltu ekki aka bíl eða nota verkfæri eða vélar.

Akynzeo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 24,8 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,24% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Ef lausnin er blönduð og þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, inniheldur lokalausnin um það bil 202 mg af natríum í hverjum skammti. Þetta jafngildir 10,1% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig Akynzeo er gefið

Ráðlagður skammtur af Akynzeo er eitt hettuglas (hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti og 0,25 mg af palónósetróni) á 1. degi krabbameinslyfjameðferðar.

- Duftið er leyst upp og lausnin þynnt áður en hún er notuð.
- Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Akynzeo.
- Akynzeo er gefið í dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) um það bil 30 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferðin byrjar.

Læknirinn mun segja þér að taka önnur lyf, þar á meðal barkstera (svo sem dexametasón) til þess að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef hætt er að gefa þér Akynzeo

Akynzeo er gefið til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir ógleði og uppköst meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur. Ef þú vilt ekki fá gefið Akynzeo, ræddu það þá við lækinn. Ef þú ákveður að fá ekki gefið Akynzeo (eða annað svipað lyf), er líklegt að krabbameinslyfjameðferðin valdi ógleði og uppköstum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættu að fá gefið Akynzeo og láttu lækinn vita án tafar ef þú tekur eftir eftirfarandi alvarlegri aukaverkun – þú gætir þurft bráða læknishjálp:

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum)

- veruleg ofnæmisviðbrögð – einkenni eru m.a. ofsakláði, húðútbrot, kláði, erfiðleikar við öndun eða kyngingu, þroti í munni, andliti, vörum, tungu eða koki og stundum blóðþrýstingsfall.

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við eftirfarandi aukaverkanir:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- hægðatregða
- þreyta.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hárlos
- orkuleysi (máttleysi)
- minnkuð matarlyst
- hár blóðþrýstingur
- upphleypt útbrot á húð með kláða (ofsakláði)
- einkenni frá hjartavöðvanum (hjartavöðvakvilli)
- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi), sundl eða erfiðleikar með svefn (svefnleysi)

- meltingartruflanir, þ.m.t. magaóþægindi, uppþemba, ógleði, verkir, meltingaróþægindi, hiksti, vindgangur eða niðurgangur
- há gildi ákveðinna ensíma, þ.m.t. alkalísks fosfatasa í blóði og lifrartransamínasa (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há gildi kreatíníns – sem eru mæligildi fyrir nýrnastarfsemi (koma fram í blóðrannsóknunum)
- breytingar á hjartalínuriti (sem nefnast „lenging á QT-bili og PR-bili“, „leiðnitruflanir“, „hraðtaktur“ og „fyrstu gráðu gáttasleglarof“)
- fækkun „daufkyrninga“ – tegundar af hvítum blóðfrumum sem vinna gegn sýkingum (kemur fram við blóðrannsókn)
- fjölgun hvítra blóðfrumna (kemur fram við blóðrannsóknir).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum)

- bakverkur, liðverkir
- hitatilfinning, andlitsroði eða roði á öðrum húðsvæðum (roðakast)
- húðútbrot með kláða
- syfjutilfinning
- svefnvandamál
- eyrnasuð
- uppköst
- lágur blóðþrýstingur
- brjóstverkur (sem ekki kemur frá hjarta)
- dofi, þokusýn
- skyndilegt taugaáfall, skapbreytingar
- sýking og bólga í þvagblöðru (blöðrubólga)
- gyllinæð
- tárubólga (tegund af bólgu í augum)
- blóðkalíumlækkun (kemur fram við blóðrannsókn)
- breytingar (eða truflanir) á hjartsláttartakti
- hjartalokusjúkdómur (míturlokuleki)
- skán á tungu, erfiðleikar við kyngingu, munnþurrkur, ropi, óeðlilegt bragð eftir inntöku lyfsins
- minnkað blóðflæði til hjartavöðvans (blóðþurrð í hjarta)
- há blóðþéttni fosfókínasa/kreatínfósókínasa MB – sem sýnir skyndilega minnkun á blóðflæði til hjartans (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni trópóníns – sem sýnir truflun á starfsemi hjartavöðvans (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni litarefnisins bilirúbíns – sem sýnir truflun á lifrarstarfsemi (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni mýóglóbíns – sem sýnir vöðvaskemmdir (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni þvagefnis – sem sýnir truflun á nýrnastarfsemi (kemur fram við blóðrannsóknir)
- fjölgun „eitilfrumna“ – tegundar af hvítum blóðfrumum sem vinna gegn sýkingum (kemur fram við blóðrannsóknir)
- fækkun hvítra blóðfrumna (kemur fram við blóðrannsóknir).
- breytingar á hjartalínuriti (sem nefnast „ST-lækkun“, „óeðlilegt ST-T bil“, „hægra/vinstra greinrof“ og „annarrar gráðu gáttasleglarof“).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á Akynzeo

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Heildartíminn frá blöndun að upphafi innrennslisgjafar á ekki að vera lengri en 24 klukkustundir. Geymið blönduðu lausnina og tilbúnu þynntu lausnina við lægri hita en 25°C.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Akynzeo inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru fosnetúpítant og palónósetrón. Hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti og 0,25 milligrömm af palónósetróni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, tvínatríumedetat (E386), natríumhýdroxíð (E524) og þynnt saltsýra (E507) (til stillingar á pH).

Lyfið inniheldur natríum, frekari upplýsingar má finna í kafla 2.

Lýsing á útliti Akynzeo og pakkingastærðir

Akynzeo stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn er sæft, hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft sem er afgreitt í pakkingu með einu hettuglasi úr gleri af gerð I með gúmmítappa og álloki. Hvert hettuglas inniheldur einn skammt.

Pakking með einu hettuglasi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

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

Malte

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

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

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

Bausch Health Poland sp. z o.o., Podružnica Zagreb
Tel: +385 1 670 0750

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um blöndun og þynningu AKYNZEO 235 mg/0,25 mg.

Undirbúningur Akynzeo

Skref 1	Viðhafið smitgát og dælið 20 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í hettuglasið. Tryggið að leysirinn renni niður í hettuglasið eftir hlið hettuglassins en myndi ekki bunu, til þess að forðast froðumyndun.
---------	--

	Hvirflið hettuglasinu varlega í 3 mínútur. Duftið á að vera uppleyst áður en lausnin er þynnt í innrennslispokanum.
Skref 2	Viðhafið smitgát og útbúið innrennslishettuglas eða poka fylltan með 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.
Skref 3	Þynnið strax eftir blöndun (samkvæmt skrefi 1). Viðhafið smitgát og dragið allt rúmmálið af blönduðu lausninni út AKYNZEO hettuglasinu og flytjið yfir í innrennslishettuglasið eða pokann sem inniheldur 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf til þess að fá 50 ml heildarrúmmál.
Skref 4	Hvolfið hettuglasinu eða pokanum varlega þar til lausnin er fullkomlega blönduð.
Skref 5	Skoðið þynntu lokalausnina með tilliti til sýnilegra agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Fargið hettuglasinu eða pokanum ef agnir og/eða litabreytingar eru sýnilegar.

Blandaða og þynnta lokalausnin er stöðug í 24 klukkustundir við 25°C.

Lyf til inndælingar á að skoða m.t.t. sýnilegra agna og mislitunar fyrir gjöf þegar mögulegt er m.t.t. lausnar og íláts.

Útlit blandaðrar lausnar er það sama og útlit leysisins.

Fleygið allri afgangslausn og úrgangi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið má ekki blanda með eða blanda saman við lausnir ef ekki hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan samrýmanleika þeirra (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), kafla 6.2).

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Akynzeo 235 mg/0,25 mg innrennslisþykkni, lausn
fosnetúpítant/palónósetrón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Akynzeo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Akynzeo
3. Hvernig þér er gefið Akynzeo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Akynzeo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Akynzeo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Akynzeo

Akynzeo inniheldur tvö lyf („virk efni“) sem nefnast:

- fosnetúpítant
- palónósetrón.

Notkun Akynzeo

Akynzeo er notað til þess að koma í veg fyrir ógleði og uppköst hjá fullorðnum krabbameins-sjúklingum á meðan þeir fá krabbameinslyfjameðferð.

Verkun Akynzeo

Krabbameinslyf geta valdið því að efni sem nefnast serótónín og „substance P“ myndast í líkamanum. Það örvar miðstöð í heilanum sem veldur uppköstum þannig að þér verður óglatt eða þú kastar upp. Lyfin í Akynzeo bindast viðtökum í taugakerfinu sem verkun serótóníns og „substance P“ fer eftir. Fosnetúpítant sem umbreytist í netúpítant (sem er NK₁ viðtakablokki) í líkamanum blokkar viðtakana fyrir „substance P“ og palónósetrón (sem er 5-HT₃ viðtakablokki) blokkar ákveðna viðtaka fyrir serótónín. Með því að blokkera virkni „substance P“ og serótóníns á þennan hátt, hjálpa lyfin til við að koma í veg fyrir örvun miðstöðvarinnar í heilanum sem veldur uppköstum og því að þú kastir upp.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Akynzeo

Ekki á að gefa þér Akynzeo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fosnetúpítanti, netúpítanti eða palónósetróni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef ekki er ljóst hvort um ofnæmi er að ræða skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið lyfið.
- ef um þungun er að ræða.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Akynzeo ef:

- þú ert með lifrарvandamál
- þú ert með fyrirstöðu í meltingarvegi eða þú hefur einhvern tíma haft hægðatregðu
- þú eða einhver af nánnum ættingjum þínum hefur einhvern tíma haft hjartavandamál sem nefnist „lenging á QT-bili“

- þú hefur haft einhver önnur hjartavandamál
- þér hefur verið sagt að það sé ójafnvægi á söltum í blóðinu, svo sem kalíum og magnesíum, sem ekki hefur verið leiðrétt.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Akynzeo.

Börn og unglingar

Akynzeo má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Akynzeo

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn sérstaklega vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- lyf við þunglyndi eða kvíða sem nefnast sértækir serótónín-endurupptökuhemlar – svo sem flúoxetín, paroxetín, sertralín, flúvoxamín, cítalópram eða escítalópram
- lyf við þunglyndi eða kvíða sem nefnast sértækir serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar – svo sem venlafaxín eða duloxetín.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn einnig vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum þar sem lækinn gæti þurft að breyta skömmtum þeirra:

- lyf sem geta valdið óeðlilegum hjartslætti svo sem amíóðarón, níkardípín, kínidín, moxifloxaín, halóperidól, klórprómasín, ketíapín, tíórídasín og domperidón
- lyf sem hafa þröngt meðferðarbil og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, svo sem cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín
- sum krabbameinslyf – svo sem dosetaxel og etópósíð
- erýtrómýsín – til meðferðar við bakteríusýkingum
- mídazólám – róandi lyf sem notað er við kvíða
- dexametasón – sem hægt er að nota til meðferðar við ógleði og uppköstum
- ketókónasól – til meðferðar við Cushings heilkenni
- rífampísín – til meðferðar við berklum og öðrum sýkingum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Akynzeo.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið.

Ekki á að gefa þér Akynzeo ef þú ert þunguð eða ef þú ert kona á barneignaraldri sem ekki notar getnaðarvarnir.

Ekki hafa barn á brjósti ef þér er gefið Akynzeo. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið fer yfir í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli eða þreytu eftir að þér er gefið Akynzeo. Ef það gerist skaltu ekki aka bíl eða nota verkfæri eða vélar.

Akynzeo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 24,4 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,22% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Ef lausnin er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, inniheldur lokalausnin um það bil 202 mg af natríum í hverjum skammti. Þetta jafngildir 10,1% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig Akynzeo er gefið

Ráðlagður skammtur af Akynzeo er eitt hettuglas (hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti og 0,25 mg af palónósetróni) á 1. degi krabbameinslyfjameðferðar.

- Þykknið er þynnt áður en það er notað.
- Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Akynzeo.
- Akynzeo er gefið í dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) um það bil 30 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferðin byrjar.

Læknirinn mun segja þér að taka önnur lyf, þar á meðal barkstera (svo sem dexametasón) til þess að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef hætt er að gefa þér Akynzeo

Akynzeo er gefið til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir ógleði og uppköst meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur. Ef þú vilt ekki fá gefið Akynzeo, ræddu það þá við lækinn. Ef þú ákveður að fá ekki gefið Akynzeo (eða annað svipað lyf), er líklegt að krabbameinslyfjameðferðin valdi ógleði og uppköstum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættu að fá gefið Akynzeo og láttu lækinn vita án tafar ef þú tekur eftir eftirfarandi alvarlegri aukaverkun – þú gætir þurft bráða læknishjálp:

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum)

- veruleg ofnæmisviðbrögð – einkenni eru m.a. ofsakláði, húðútbrot, kláði, erfiðleikar við öndun eða kyngingu, þroti í munni, andliti, vörum, tungu eða koki og stundum blóðþrýstingsfall.

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við eftirfarandi aukaverkanir:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- hægðatregða
- þreyta.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hárlos
- orkuleysi (máttleysi)
- minnkuð matarlyst
- hár blóðþrýstingur
- upphleypt útbrot á húð með kláða (ofsakláði)
- einkenni frá hjartavöðvanum (hjartavöðvakvilli)
- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi), sundl eða erfiðleikar með svefn (svefnleysi)

- meltingartruflanir, þ.m.t. magaóþægindi, uppþemba, ógleði, verkir, meltingaróþægindi, hiksti, vindgangur eða niðurgangur
- há gildi ákveðinna ensíma, þ.m.t. alkalísks fosfatasa í blóði og lifrartransamínasa (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há gildi kreatíníns – sem eru mæligildi fyrir nýrnastarfsemi (koma fram í blóðrannsóknnum)
- breytingar á hjartalínuriti (sem nefnast „lenging á QT-bili og PR-bili“, „leiðnitruflanir“, „hraðtaktur“ og „fyrstu gráðu gáttasleglarof“)
- fækkun „daufkyrninga“ – tegundar af hvítum blóðfrumum sem vinna gegn sýkingum (kemur fram við blóðrannsókn)
- fjölgun hvítra blóðfrumna (kemur fram við blóðrannsóknir).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum)

- bakverkur, liðverkir
- hitatilfinning, andlitsroði eða roði á öðrum húðsvæðum (roðakast)
- húðútbrot með kláða
- syfjutilfinning
- svefnvandamál
- eyrnasuð
- uppköst
- lágur blóðþrýstingur
- brjóstverkur (sem ekki kemur frá hjarta)
- dofi, þokusýn
- skyndilegt taugaáfall, skapbreytingar
- sýking og bólga í þvagblöðru (blöðrubólga)
- gyllinæð
- tárubólga (tegund af bólgu í augum)
- blóðkalíumlækkun (kemur fram við blóðrannsókn)
- breytingar (eða truflanir) á hjartsláttartakti
- hjartalokusjúkdómur (míturlokuleki)
- skán á tungu, erfiðleikar við kyngingu, munnþurrkur, ropi, óeðlilegt bragð eftir inntöku lyfsins
- minnkað blóðflæði til hjartavöðvans (blóðþurrð í hjarta)
- há blóðþéttni fosfókínasa/kreatínfósókínasa MB – sem sýnir skyndilega minnkun á blóðflæði til hjartans (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni trópóníns – sem sýnir truflun á starfsemi hjartavöðvans (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni litarefnisins bilirúbíns – sem sýnir truflun á lifrarstarfsemi (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni mýóglóbíns – sem sýnir vöðvaskemmdir (kemur fram við blóðrannsóknir)
- há blóðþéttni þvagefnis – sem sýnir truflun á nýrnastarfsemi (kemur fram við blóðrannsóknir)
- fjölgun „eitilfrumna“ – tegundar af hvítum blóðfrumum sem vinna gegn sýkingum (kemur fram við blóðrannsóknir)
- fækkun hvítra blóðfrumna (kemur fram við blóðrannsóknir).
- breytingar á hjartalínuriti (sem nefnast „ST-lækkun“, „óeðlilegt ST-T bil“, „hægra/vinstra greinrof“ og „annarrar gráðu gáttasleglarof“).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á Akynzeo

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Heildartíminn frá þynningu að upphafi innrennslisgjafar á ekki að vera lengri en 24 klukkustundir. Geymið þynntu lausnina við lægri hita en 25°C.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Akynzeo inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru fosnetúpítant og palónósetrón. Hvert hettuglas inniheldur 235 mg af fosnetúpítanti og 0,25 milligrömm af palónósetróni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, tvínatríumedetat (E386), natríumhýdroxíð (E524) og þynnt saltsýra (E507) (til stillingar á pH) og vatn.

Lyfið inniheldur natríum, frekari upplýsingar má finna í kafla 2.

Lýsing á útliti Akynzeo og pakkingastærðir

Akynzeo innrennslisþykknir, lausn er sæfð, tær, litlaus eða gulleit lausn sem er afgreidd í pakkingu með einu stakskammta 20 ml hettuglasi úr gleri af gerð I með gúmmítappa og álloki. Hvert hettuglas inniheldur einn skammt.

Pakking með einu hettuglasi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

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

Malte

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

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

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

Bausch Health Poland sp. z o.o., Podružnica Zagreb
Tel: +385 1 670 0750

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um þynningu AKYNZEO 235 mg/0,25 mg.

Undirbúningur Akynzeo

Skref 1	Viðhafið smitgát og útbúið innrennslishettuglas eða poka fylltan með 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.
Skref 2	Viðhafið smitgát og dragið allt rúmmálið af þykkninu úr AKYNZEO hettuglasinu og flytjið yfir í innrennslishettuglasið eða pokann sem inniheldur 30 ml af 5% glúkósa stungulyfi eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf til þess að fá 50 ml heildarrúmmál.
Skref 3	Skoðið þynntu lokalausnina með tilliti til sýnilegra agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Fargið hettuglasinu eða pokanum ef agnir og/eða litabreytingar eru sýnilegar.

Þynnta lokalausnin er stöðug í 24 klukkustundir við 25°C.

Lyf til inndælingar á að skoða m.t.t. sýnilegra agna og mislitunar fyrir gjöf þegar mögulegt er m.t.t. lausnar og íláts.

Útlit þynntrar lausnar er það sama og útlit leysisins.

Fleygið allri afgangslausn og úrgangi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið má ekki þynna með eða blanda saman við lausnir ef ekki hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan samrýmanleika þeirra (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), kafla 6.2).