ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 300 mg di netupitant e palonosetron cloridrato equivalente a 0,5 mg di palonosetron.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 7 mg di sorbitolo (E 420) e 20 mg di saccarosio.
Può contenere inoltre tracce di lecitina derivata dalla soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula di gelatina opaca, misura "0" (lunghezza 21,7 mm) con corpo bianco e testa color caramello, con "HE1" impresso sul corpo. La capsula rigida è riempita con tre compresse e una capsula molle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Akynzeo è indicato negli adulti per la:
- Prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica a base di cisplatino altamente emetogena.
- Prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una capsula da 300 mg/0,5 mg deve essere somministrata circa un'ora prima dell'inizio di ogni ciclo di chemioterapia.

La dose di desametasone orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con le capsule di netupitant/palonosetron (vedere paragrafo 4.5 e lo schema di somministrazione negli studi clinici al paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani. Si deve esercitare cautela nell'uso di questo medicinale in pazienti di età superiore a 75 anni, a causa della lunga emivita dei principi attivi e della limitata esperienza in questa popolazione.

Compromissione renale
Un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto necessario nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a grave. L'escrezione renale per netupitant è trascurabile. Una

compromissione renale lieve-moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. L'esposizione sistemica totale a palonosetron per via endovenosa è aumentata di circa il 28% nella compromissione renale grave, rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di palonosetron o netupitant non è stata studiata in soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di emodialisi e non sono disponibili dati sull'efficacia o sulla sicurezza delle capsule di netupitant/palonosetron in questi pazienti. Pertanto, l'uso in questi pazienti deve essere evitato.

Compromissione epatica
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (punteggio Child-Pugh 5-8). I dati disponibili in pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child-Pugh ≥ 9) sono limitati. Poiché l'uso in pazienti con grave compromissione epatica può essere associato a un aumento dell'esposizione a netupitant, questo medicinale deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Akynzeo capsule nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula rigida deve essere deglutita intera e non deve essere aperta, in quanto contiene 4 singoli componenti farmaceutici che devono essere somministrati contemporaneamente.

Può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Costipazione

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da serotonina

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina con l'uso di 5-HT_3 antagonisti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia un'opportuna osservazione dei pazienti relativamente all'esordio di sintomi simili alla sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento del QT

Uno studio dell'ECG È stato condotto in volontari sani di sesso maschile e femminile con netupitant orale, a una dose di 200 o 600 mg, somministrato in associazione con palonosetron orale a una dose rispettivamente di 0,5 o 1,5 mg. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto clinicamente importante sui parametri dell'ECG: la maggiore stima puntuale dell'intervallo QTc corretto per il placebo e il basale è stata 7,0 ms (limite di confidenza superiore del 95% unilaterale 8,8 ms), osservata 16 ore dopo la

somministrazione a dosi sovraterapeutiche (600 mg di netupitant e 1,5 mg di palonosetron). Il limite di confidenza superiore del 95% delle stime puntuali del QTcI corretto per il placebo e il basale è risultato costantemente entro 10 ms in tutti i punti di rilevazione temporale, nell'arco di 2 giorni dopo la somministrazione della sostanza di studio.

Tuttavia, poiché le capsule di netupitant/palonosetron contengono un antagonista del recettore 5-HT_3, si deve esercitare cautela nell'uso concomitante con medicinali che aumentano l'intervallo QT o in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione.

Si deve usare cautela nei pazienti con grave compromissione epatica, dal momento che sono disponibili dati limitati in questi pazienti.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono in concomitanza per via orale principi attivi metabolizzati principalmente tramite il CYP3A4 e con un indice terapeutico ristretto (vedere paragrafo 4.5).

Agenti chemioterapici substrati per il CYP3A4

Netupitant è un moderato inibitore del CYP3A4 e può aumentare l'esposizione agli agenti chemioterapici che sono substrati per il CYP3A4, ad es. docetaxel (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un eventuale aumento della tossicità degli agenti chemioterapici substrati per il CYP3A4, incluso irinotecan. Inoltre, netupitant può influenzare anche l'efficacia degli agenti chemioterapici che necessitano di attivazione da parte del metabolismo del CYP3A4.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 7 mg di sorbitolo (E 420) in ogni capsula rigida.
L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (E 420) (o fruttosio) e dell'assunzione giornaliera di sorbitolo (E 420) (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.
Il contenuto di sorbitolo (E 420) in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Questo medicinale contiene inoltre 20 mg di saccarosio in ogni capsula. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da o insufficienza di sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Può contenere inoltre tracce di lecitina derivata dalla soia. Pertanto, i pazienti con ipersensibilità nota alle arachidi o alla soia devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare segni di reazione allergica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Quando le capsule di netupitant/palonosetron sono usate in concomitanza con un altro inibitore del CYP3A4, le concentrazioni plasmatiche di netupitant potrebbero essere aumentate. Quando questo medicinale è usato in concomitanza con medicinali che inducono l'attività del CYP3A4, le concentrazioni plasmatiche di netupitant potrebbero essere ridotte, con possibile calo dell'efficacia. Questo medicinale può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali metabolizzati tramite il CYP3A4 assunti in concomitanza.

Nell'uomo, netupitant è eliminato principalmente per metabolismo epatico, mediato dal CYP3A4, con un'escrezione renale marginale. A una dose di 300 mg nell'uomo, netupitant è un substrato e un moderato inibitore del CYP3A4. Palonosetron viene eliminato dall'organismo sia per escrezione renale sia per vie metaboliche, queste ultime mediate da diversi enzimi del CYP. Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi *in vitro*, palonosetron non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Interazione tra netupitant orale e palonosetron orale:

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra netupitant orale e palonosetron orale.

Interazione con i substrati del CYP3A4:

Desametasone
La somministrazione concomitante di una dose singola di 300 mg di netupitant con un regime di desametasone (20 mg il Giorno 1, seguiti da 8 mg due volte al giorno dal Giorno 2 al Giorno 4) ha aumentato significativamente l'esposizione a desametasone in modo dipendente dal tempo e dalla dose. L'AUC_{0-24} (Giorno 1), l'AUC_{24-36} (Giorno 2) e l'AUC_{84-108} e l'$AUC_{84-\infty}$ (Giorno 4) di desametasone sono aumentate di 2,4 volte con la somministrazione concomitante di 300 mg di netupitant. Il profilo farmacocinetico di netupitant è rimasto invariato quando è stato somministrato in associazione a desametasone.
Pertanto, la dose di desametasone orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con le capsule di netupitant/palonosetron (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali chemioterapici (docetaxel, etoposide, ciclofosfamide)
L'esposizione a docetaxel e a etoposide è aumentata rispettivamente del 37% e del 21% in caso di somministrazione concomitante con le capsule di netupitant/palonosetron. Non è stato osservato alcun effetto coerente con ciclofosfamide dopo la co-somministrazione di netupitant.

Contraccettivi orali
Le capsule di netupitant/palonosetron, somministrate con una dose orale singola di 60 µg di etinilestradiolo e 300 µg di levonorgestrel, non hanno avuto effetti significativi sull'AUC di etinilestradiolo e ha aumentato l'AUC di levonorgestrel di 1,4 volte; effetti clinici sull'efficacia dei contraccettivi ormonali sono improbabili. Non sono state osservate variazioni rilevanti della farmacocinetica di netupitant e palonosetron.

Eritromicina e midazolam
L'esposizione a eritromicina e midazolam è aumentata rispettivamente di 1,3 e 2,4 volte, quando ciascuna sostanza è stata somministrata in concomitanza con netupitant. Questi effetti non sono stati considerati d'importanza clinica. Il profilo di farmacocinetica di netupitant non è stato alterato dalla somministrazione concomitante di midazolam o eritromicina. I potenziali effetti di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate tramite il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere considerati in caso di somministrazione concomitante di questi principi attivi con le capsule di netupitant/palonosetron.

Medicinali serotoninergici (ad es. SSRI e SNRI)

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina in seguito all'uso concomitante di 5-HT_3 antagonisti e di altri farmaci serotoninergici (inclusi SSRI, quali fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram e SNRI, quali venlafaxina o duloxetina) (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di Akynzeo

Netupitant è metabolizzato principalmente dal CYP3A4; pertanto, la somministrazione concomitante con medicinali che inibiscono o inducono l'attività del CYP3A4 può influenzare le concentrazioni

plasmatiche di netupitant. Di conseguenza, la somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo) deve essere considerata con cautela, mentre la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) deve essere evitata. Inoltre, questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono in concomitanza per via orale principi attivi con un indice terapeutico ristretto metabolizzati principalmente tramite il CYP3A4, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil e chinidina.

Effetto di ketoconazolo e rifampicina

La somministrazione di ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, con le capsule di netupitant/palonosetron ha aumentato l'AUC di netupitant di 1,8 volte e la C_{max} di 1,3 volte, rispetto alla somministrazione delle capsule di netupitant/palonosetron da sole. La somministrazione concomitante con ketoconazolo non ha influito sulla farmacocinetica di palonosetron.
La somministrazione di rifampicina, un induttore del CYP3A4, con Akynzeo da solo ha ridotto l'AUC di netupitant di 5,2 volte e la C_{max} di 2,6 volte. La somministrazione concomitante di rifampicina non ha influenzato la farmacocinetica di palonosetron. Di conseguenza, deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo), mentre la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) deve essere evitata.

Interazioni supplementari

È improbabile che le capsule di netupitant/palonosetron interagiscano con medicinali che sono substrati della P-gp. Netupitant non è un substrato per la P-gp. Quando netupitant è stato somministrato il Giorno 8 di un regime di 12 giorni di digossina, non si sono osservate variazioni nella farmacocinetica di digossina.
L'inibizione del trasportatore di efflusso BCRP e dell'isoenzima di glucuronidazione UGT2B7 da parte di netupitant e dei suoi metaboliti è improbabile e, qualora si verifichi, è di scarsa rilevanza clinica.
I dati *in vitro* dimostrano che netupitant inibisce l'UGT2B7; l'entità di tale effetto nel contesto clinico non è stata stabilita. Si raccomanda cautela quando netupitant è somministrato in associazione a un substrato orale di questo enzima (ad es. zidovudina, acido valproico, morfina).
I dati *in vitro* suggeriscono un'inibizione del trasportatore di efflusso BCRP da parte di netupitant. Non è nota la rilevanza clinica di questo effetto.
I dati *in vitro* dimostrano che netupitant è un inibitore della P-gp. In uno studio condotto in volontari sani, netupitant non ha influito sull'esposizione di digossina, un substrato della P-gp, mentre ha aumentato la C_{max} di 1,09 volte [IC al 90%: 0,9-1,31]. Non si esclude che questo effetto possa essere più marcato, e quindi clinicamente rilevante, nei pazienti oncologici, in particolare in caso di anomalie della funzione renale. Pertanto, si raccomanda cautela quando netupitant è associato a digossina o ad altri substrati della P-gp, quali dabigatran o colchicina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono essere in gravidanza o iniziare una gravidanza durante il trattamento con le capsule di netupitant/palonosetron. Prima del trattamento, in tutte le donne in pre-menopausa deve essere eseguito un test di gravidanza. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante la terapia e fino a un mese dopo il trattamento con questo medicinale.

Gravidanza

Netupitant
I dati relativi all'uso di netupitant in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni nel coniglio senza margine di sicurezza (vedere paragrafo 5.3).

Palonosetron
I dati relativi all'uso di palonosetron in donne in gravidanza non esistono. I dati sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva per palonosetron (vedere paragrafo 5.3).

Le capsule di netupitant/palonosetron sono controindicate durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se palonosetron o netupitant siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Le capsule di netupitant/palonosetron non devono essere utilizzate durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con questo medicinale e per 1 mese dopo l'ultima dose.

Fertilità

Netupitant
Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

Palonosetron
Negli studi sul ratto è stata osservata degenerazione dell'epitelio seminifero (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capsule di netupitant/palonosetron alterano moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dato che possono indurre capogiri, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari se compaiono tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse comuni segnalate con le capsule di netupitant/palonosetron sono state cefalea (3,6%), costipazione (3,0%) e stanchezza (1,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e frequenza.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la convenzione seguente:
Molto comune (≥1/10),
Comune (≥1/100, <1/10),
Non comune (≥1/1 000, <1/100),
Raro (≥1/10 000, <1/1 000),
Molto raro (<1/10 000),
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Infezioni ed infestazioni			Cistite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitosi	Linfocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Psicosi acuta
			Umore alterato
			Disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Ipoestesia
			Sonnolenza
Patologie dell'occhio			Congiuntivite
			Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Tinnito
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare di primo grado	Aritmia
		Cardiomiopatia	Blocco atrioventricolare di secondo grado
		Disturbo di conduzione	Blocco di branca sinistra
		Tachicardia	Blocco di branca destra
			Incompetenza della valvola mitralica
			Ischemia miocardica
			Extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari		Ipertensione	Rossore
			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Distensione dell’addome	Bocca secca
		Dolore addominale	Disfagia
		Diarrea	Eruttazione
		Dispepsia	Emorroidi
		Flatulenza	Lingua patinata
		Nausea	Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia	Eritema
		Orticaria	Prurito
			Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore dorsale
			Dolore agli arti

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Astenia	Sensazione di caldo
			Dolore toracico non cardiaco
			Sapore del prodotto anormale
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate	Bilirubina ematica aumentata
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
		Creatinina ematica aumentata	Creatinfosfochinasi MB ematica aumentata
		QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Urea ematica aumentata
			Sottoslivellamento del segmento ST dell'elettrocardiogramma
			Segmento ST-T dell'elettrocardiogramma anormale
			Mioglobina ematica aumentata
			Conta dei neutrofili aumentata
			Troponina aumentata

I dati post-marketing indicano che il profilo delle reazioni avverse è in genere simile a quello osservato negli studi clinici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Netupitant:
Nessuna delle reazioni avverse comuni è ascrivibile a netupitant, il nuovo componente dell'associazione fissa.

Palonosetron:
Casi di costipazione con ritenzione fecale che ha reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 0,75 mg.

Inoltre, tumefazione degli occhi, dispnea e mialgia come reazioni avverse sono state segnalate con palonosetron orale, ma non sono state osservate durante lo sviluppo di questo medicinale. Tutte queste reazioni sono state non comuni.

Casi molto rari di anafilassi, reazioni anafilattiche/anafilattoidi e shock sono stati segnalati dall'uso post-marketing di palonosetron per via endovenosa. I segni possono comprendere orticaria, prurito, angioedema, pressione sanguigna bassa, tensione alla gola, costrizione toracica, dispnea, perdita di coscienza.

Vi sono state inoltre segnalazioni di sindrome da serotonina, i cui segni possono comprendere tremore, agitazione, sudorazione, movimenti mioclonici, ipertonia e febbre.

Capsula di netupitant e palonosetron in associazione:

Questo medicinale può contenere tracce di lecitina derivata dalla soia. Pertanto, i pazienti con ipersensibilità nota alle arachidi o alla soia devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare segni di reazione allergica. I segni possono comprendere orticaria, eruzione cutanea, prurito, difficoltà di respirazione o deglutizione, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra, della lingua o della gola e a volte un calo della pressione sanguigna.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sulla base dell'esperienza acquisita con soggetti sani esposti a una dose orale di netupitant di 600 mg in associazione a una dose di palonosetron di 1,50 mg, i potenziali sintomi acuti di sovradosaggio sono cefalea, capogiro, costipazione, ansia, palpitazioni, umore euforico e dolore alle gambe. In caso di sovradosaggio, il medicinale deve essere sospeso e devono essere previsti trattamento di supporto generale e monitoraggio. A causa dell'attività antiemetica di netupitant e palonosetron, l'emesi indotta da un medicinale potrebbe non essere efficace. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi. Tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione di palonosetron e netupitant è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT_3), codice ATC: A04AA55

Meccanismo d'azione

Netupitant è un antagonista selettivo dei recettori della sostanza P/neurochinina 1 (NK_1) umani. Palonosetron è un antagonista del recettore 5-HT_3 con una forte affinità di legame per questo recettore e affinità limitata o assente per altri recettori. Le sostanze chemioterapiche inducono nausea e vomito stimolando il rilascio della serotonina dalle cellule enterocromaffini dell'intestino tenue. La serotonina attiva poi i recettori 5-HT_3 situati sugli afferenti vagali, per innescare il riflesso del vomito.

L'emesi ritardata è stata associata all'attivazione dei recettori della famiglia delle tachichinine neurochinina 1 (NK_1) (ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale e periferico) da parte della sostanza P. Come dimostrato in studi *in vitro* e *in vivo*, netupitant inibisce le risposte mediate dalla sostanza P.

È stato dimostrato che netupitant attraversa la barriera ematoencefalica con un'occupazione dei recettori NK_1 del 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% e 76,0% nel corpo striato, rispettivamente a 6, 24, 48, 72, e 96 ore dopo la somministrazione di 300 mg di netupitant.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi cardine separati, è stato dimostrato che la somministrazione orale di Akynzeo in associazione con desametasone previene la nausea e il vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena.

Studio sulla chemioterapia altamente emetogena (HEC)
In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, parallelo, controllato, in 694 pazienti, l'efficacia e la sicurezza di dosi singole di netupitant per via orale, in associazione con palonosetron per via orale, sono state confrontate con una dose orale singola di palonosetron in pazienti oncologici sottoposti a regime chemioterapico comprendente cisplatino (dose mediana = 75 mg/m^2). L'efficacia di Akynzeo è stata valutata in 135 pazienti trattati con una dose singola orale (netupitant 300 mg e palonosetron 0,5 mg) e 136 pazienti trattati con palonosetron orale 0,5 mg da solo.

I regimi di trattamento per i bracci Akynzeo e palonosetron 0,5 mg sono riportati nella tabella seguente.

Tabella 2: Regime di trattamento antiemetico orale — Studio HEC

Regime di trattamento	**Giorno 1**	**Giorni a 2 a 4**
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Desametasone 12 mg	Desametasone 8 mg una volta al giorno
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Desametasone 20 mg	Desametasone 8 mg due volte al giorno

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta completa (CR) (definita come assenza di episodi di vomito, nessuna terapia di salvataggio) nelle 120 ore (fase complessiva) successive all'inizio della somministrazione di chemioterapia altamente emetogena.
Una sintesi dei risultati principali di questo studio è riportata nella tabella 3 seguente.

Tabella 3: Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino che ha risposto al trattamento, per gruppo e fase di trattamento

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	Valore p
Endpoint primario			
Risposta completa			
Fase complessiva[§]	89,6	76,5	0,004
Endpoint secondari maggiori			
Risposta completa			
Fase acuta[‡]	98,5	89,7	0,007
Fase ritardata[†]	90,4	80,1	0,018
Assenza di emesi			
Fase acuta	98,5	89,7	0,007
Fase ritardata	91,9	80,1	0,006
Fase complessiva	91,1	76,5	0,001
Assenza di nausea significativa			
Fase acuta	98,5	93,4	0,050
Fase ritardata	90,4	80,9	0,004
Fase complessiva	89,6	79,4	0,021

[‡]Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo il trattamento con cisplatino.
[†]Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo il trattamento con cisplatino.
[§]Complessiva: da 0 a 120 ore dopo il trattamento con cisplatino.

Studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena (MEC)
In uno studio di superiorità multicentrico, randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo, l'efficacia e la sicurezza di una dose orale singola di Akynzeo sono state confrontate con una dose orale singola di palonosetron 0,5 mg, in pazienti oncologici destinati a ricevere il primo

ciclo di un regime a base di antraciclina e ciclofosfamide per il trattamento di un tumore maligno solido. Al momento dello studio, i regimi chemioterapici contenenti antraciclina-ciclofosfamide erano considerati moderatamente emetogeni. Le linee guida recenti hanno aggiornato questi regimi in altamente emetogeni.
Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose orale singola di desametasone.

Tabella 4: Regime di trattamento antiemetico orale — Studio MEC

Regime di trattamento	**Giorno 1**	**Giorni da 2 a 3**
Akynzeo	Akynzeo Netupitant 300 mg Palonosetron 0,5 mg Desametasone 12 mg	Nessun trattamento antiemetico
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Desametasone 20 mg	Nessun trattamento antiemetico

Dopo il completamento del ciclo 1, i pazienti avevano la possibilità di partecipare a un'estensione dello studio con cicli multipli, ricevendo lo stesso trattamento assegnato nel ciclo 1. Non era previsto un limite predefinito del numero di cicli consecutivi ripetuti per un paziente. In totale, 1450 pazienti (Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725) hanno ricevuto la terapia di studio. Di questi, 1438 pazienti (98,8%) hanno completato il ciclo 1 e 1286 pazienti (88,4%) hanno continuato il trattamento nella fase di estensione con cicli multipli. In totale, 907 pazienti (62,3%) hanno completato la fase di estensione con cicli multipli, fino a un massimo di otto cicli di trattamento.
In totale, 724 pazienti (99,9%) sono stati trattati con ciclofosfamide. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con doxorubicina (68,0%) o epirubicina (32,0%).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di CR nella fase ritardata, 25-120 ore dopo l'inizio della somministrazione della chemioterapia.

Una sintesi dei risultati principali di questo studio è riportata nella tabella seguente.

Tabella 5: Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia con antraciclina e ciclofosfamide che ha risposto al trattamento, per gruppo e fase di trattamento – ciclo 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	valore-p*
Endpoint primario			
Risposta completa			
Fase ritardata†	76,9	69,5	0,001
Endpoint secondari maggiori			
Risposta completa			
Fase acuta‡	88,4	85,0	0,047
Fase complessiva§	74,3	66,6	0,001
Assenza di emesi			
Fase acuta	90,9	87,3	0,025

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	valore-p*
Fase ritardata	81,8	75,6	0,004
Fase complessiva	79,8	72,1	< 0,001
Assenza di nausea significativa			
Fase acuta	87,3	87,9	N.S.
Fase ritardata	76,9	71,3	0,014
Fase complessiva	74,6	69,1	0,020

* valore p derivato dal test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per fascia d'età e regione.
‡Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.
†Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.
§Complessiva: da 0 a 120 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.

I pazienti hanno continuato la fase di estensione con cicli multipli per un massimo di 7 ulteriori cicli di chemioterapia. L'attività antiemetica di Akynzeo è stata mantenuta nel corso di tutti i cicli ripetuti per i pazienti che hanno continuato il trattamento in ciascuno dei cicli multipli.
L'impatto della nausea e del vomito sulla vita quotidiana dei pazienti è stato valutato mediante il Functional Living Index–Emesis (FLIE). La percentuale di pazienti con "complessivamente nessun impatto sulla vita quotidiana" è stata del 6,3% più elevata (valore p = 0,005) nel gruppo Akynzeo (78,5%), rispetto al gruppo palonosetron (72,1%).

Studio di sicurezza di cicli multipli in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena o chemioterapia moderatamente emetogena
In uno studio separato, 413 pazienti in totale sottoposti a cicli iniziali e ripetuti di chemioterapia (comprendente regimi a base di carboplatino, cisplatino, oxaliplatino e doxorubicina) sono stati randomizzati a ricevere Akynzeo (n = 309) o aprepitant e palonosetron (n = 104). La sicurezza e l'efficacia sono state mantenute per tutti i cicli.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Akynzeo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena a base di cisplatino e a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Netupitant
Non sono disponibili dati sulla biodisponibilità assoluta di netupitant nell'uomo; sulla base dei dati derivanti da due studi con netupitant per via endovenosa, si stima che la biodisponibilità nell'uomo sia superiore al 60%.
In studi con dose singola orale, netupitant è risultato misurabile nel plasma in un arco di tempo tra 15 minuti e 3 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche hanno seguito un processo di assorbimento di primo ordine, raggiungendo la C_{max} in circa 5 ore. Vi è stato un aumento più che proporzionale dei parametri di C_{max} e AUC per dosi da 10 mg a 300 mg.
In 82 soggetti sani trattati con una dose orale singola di netupitant 300 mg, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di netupitant è stata di 486 ± 268 ng/mL (media ± DS) e il tempo mediano alla concentrazione massima (T_{max}) è stato di 5,25 ore, mentre l'AUC è stata pari a

15032 ± 6858 h.ng/mL. In un'analisi combinata, le donne hanno avuto un'esposizione a netupitant più elevata rispetto agli uomini; vi è stato un aumento di 1,31 volte della C_{max}, un aumento di 1,02 volte dell'AUC e di 1,36 volte dell'emivita.
L'$AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di netupitant sono aumentate rispettivamente di 1,1 e 1,2 volte dopo un pasto ad alto contenuto di grassi

Palonosetron
Dopo la somministrazione orale, palonosetron è ben assorbito, con una biodisponibilità assoluta fino al 97%. Dopo dosi orali singole utilizzando una soluzione tamponata, le concentrazioni massime (C_{max}) medie e l'area sotto la curva concentrazione/tempo ($AUC0_{0-\infty}$) sono state proporzionali alla dose, nel range di dose da 3,0 a 80 mcg/kg in soggetti sani.
In 36 soggetti sani di sesso maschile e femminile, trattati con una dose orale singola di 0,5 mg di palonosetron, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è stata di 0,81 ± 1,66 ng/mL (media ± DS) e il tempo alla concentrazione massima (T_{max}) è stato di 5,1 ± 1,7 ore. Nei soggetti di sesso femminile (n=18), l'AUC media è stata del 35% più elevata, mentre la C_{max} media è risultata del 26% superiore rispetto ai soggetti di sesso maschile (n = 18). In 12 pazienti oncologici, trattati con una dose orale singola di palonosetron 0,5 mg un'ora prima della chemioterapia, la C_{max} è stata di 0,93 ± 0,34 ng/mL, mentre il T_{max} è stato di 5,1 ± 5,9 ore. L'AUC è stata del 30% più elevata nei pazienti oncologici rispetto ai soggetti sani. Un pasto ad elevato contenuto di grassi non ha influito sulla C_{max} e sull'AUC del palonosetron orale.

Distribuzione

Netupitant
Dopo una dose orale singola di 300 mg in pazienti oncologici, la distribuzione di netupitant è stata caratterizzata da un modello bicompartimentale, con una clearance sistemica mediana stimata di 20,5 l/h e un grande volume di distribuzione nel compartimento centrale (486 l). Il legame di netupitant e dei suoi principali metaboliti, M1 e M3, alle proteine plasmatiche umane è > 99% a concentrazioni comprese tra 10 e 1500 ng/mL. Il terzo metabolita, M2, si lega per > 97% alle proteine plasmatiche.

Palonosetron
Palonosetron ha un volume di distribuzione di circa 8,3 ± 2,5 l/kg. Palonosetron si lega per circa il 62% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Netupitant
Tre metaboliti sono stati rilevati nel plasma umano, a dosi orali di netupitant di 30 mg e oltre (il derivato desmetile, M1; il derivato N-ossido, M2; il derivato OH-metile, M3). Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno suggerito un coinvolgimento di CYP3A4 e, in misura minore, di CYP2D6 e CYP2C9 nel metabolismo di netupitant. Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 300 mg di netupitant, i rapporti medi netupitant plasmatico/radioattività plasmatica erano compresi tra 0,13 e 0,49, nell'arco di 96 ore dopo la somministrazione. I rapporti erano tempo-dipendenti, con una graduale riduzione dei valori oltre le 24 ore dalla somministrazione, a indicazione di un rapido metabolismo di netupitant. La C_{max} media era pari a circa l'11%, il 47% e il 16% del composto progenitore rispettivamente per M1, M2 e M3; M2 presentava l'AUC più bassa rispetto al composto progenitore (14%), mentre l'AUC di M1 e M3 era pari rispettivamente al 29% e al 33% circa del composto progenitore. I metaboliti M1, M2 e M3 si sono tutti dimostrati farmacologicamente attivi in un modello farmacodinamico animale, dove M3 è risultato il più potente e M2 il meno attivo.

Palonosetron
Palonosetron viene eliminato per diverse vie e circa il 50% viene metabolizzato a formare due metaboliti primari: N-ossido-palonosetron e 6-S-idrossi-palonosetron. Questi metaboliti hanno ciascuno meno dell'1% dell'attività antagonista sul recettore 5-HT_3 di palonosetron. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno suggerito un coinvolgimento di CYP2D6 e, in misura minore, di CYP3A4 e

CYP1A2 nel metabolismo di palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti e rapidi dei substrati del CYP2D6.

Eliminazione

Netupitant
Dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo, netupitant viene eliminato dall'organismo in modo multi-esponenziale, con un'emivita di eliminazione apparente media di 88 ore nei pazienti oncologici.
La clearance renale non è una via di eliminazione significativa per le entità correlate a netupitant. La frazione media di una dose orale di netupitant escreta immodificata nelle urine è inferiore all'1%; in totale, il 3,95% e il 70,7% della dose radioattiva sono stati recuperati rispettivamente nelle urine e nelle feci.
Circa metà della radioattività somministrata per via orale come [14C]-netupitant è stata recuperata nelle urine e nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Si stima che l'eliminazione attraverso le due vie sia completa entro il Giorno 29-30 post-somministrazione.

Palonosetron
Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 0,75 mg di [14C]-palonosetron a sei soggetti sani, dall'85% al 93% della radioattività totale è stato escreto nelle urine, mentre dal 5% all'8% è stato eliminato nelle feci. La quantità di palonosetron immodificato escreto nelle urine ha rappresentato circa il 40% della dose somministrata. In soggetti sani trattati con palonosetron capsule 0,5 mg, l'emivita di eliminazione terminale (t½) di palonosetron è stata di 37 ± 12 ore (media ± DS) e nei pazienti oncologici la t½ è stata di 48 ± 19 ore. Dopo una dose singola di circa 0,75 mg di palonosetron per via endovenosa, la clearance totale corporea di palonosetron nei soggetti sani è stata di 160 ± 35 mL/h/kg (media ± DS), mentre la clearance renale è stata di 66,5 ± 18,2 mL/h/kg.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Netupitant
Le concentrazioni massime e l'esposizione totale a netupitant sono aumentate nei soggetti con lieve (n = 8), moderata (n = 8) e grave (n = 2) compromissione epatica, rispetto ai soggetti sani abbinati, anche se si è riscontrata una marcata variabilità individuale sia nei soggetti con compromissione epatica sia nei soggetti sani. L'esposizione a netupitant (C_{max}, AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) in confronto con i soggetti sani abbinati è stata più elevata rispettivamente dell'11%, del 28% e del 19% nei soggetti con lieve compromissione epatica e del 70%, 88% e 143% nei soggetti con moderata compromissione epatica. Pertanto, non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. I dati disponibili in pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child-Pugh ≥ 9) sono limitati.

Palonosetron
La compromissione epatica non influisce significativamente sulla clearance totale corporea di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media di palonosetron risultano aumentate nei soggetti con grave compromissione epatica, ciò non richiede una riduzione della dose.

Compromissione renale

Netupitant
Non sono stati eseguiti studi specifici per valutare l'uso di netupitant in pazienti con compromissione renale. Nello studio ADME, meno del 5% di tutto il materiale correlato a netupitant è stato escreto nelle urine e meno dell'1% della dose di netupitant è stato eliminato immodificato nelle urine; pertanto, l'accumulo di netupitant o dei metaboliti dopo una dose singola risulterebbe trascurabile. Inoltre, lo studio di farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato correlazioni tra i parametri di farmacocinetica di netupitant e i marcatori di disfunzione renale.

Palonosetron
Una compromissione renale lieve-moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. L'esposizione sistemica totale a palonosetron per via endovenosa è aumentata di circa il 28% nei pazienti con compromissione grave, rispetto ai soggetti sani. In uno studio di farmacocinetica di popolazione, i pazienti con ridotta clearance della creatinina (CL_{CR}) avevano anche una ridotta clearance di palonosetron; tuttavia, questa riduzione non porterebbe a una variazione significativa dell'esposizione a palonosetron.

Pertanto, Akynzeo può essere somministrato senza aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

Netupitant e palonosetron non sono stati valutati in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Palonosetron

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Gli studi preclinici indicano che palonosetron solo a concentrazioni molto elevate può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione. Nel ratto, la degenerazione dell'epitelio seminifero è stata associata a palonosetron in seguito a uno studio di tossicità a dosi ripetute orali, della durata di un mese. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi sugli animali riguardanti il passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6). Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce almeno 15 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del surrene) e tumori cutanei nei ratti, ma non nei topi. I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che il medicinale è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati non sono ritenuti di rilevanza clinica.

Netupitant e associazione con palonosetron

Negli studi preclinici di sicurezza farmacologica e tossicità a dose singola e a dosi ripetute sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Fosfolipidosi (macrofagi schiumosi) è stata osservata con netupitant, dopo la somministrazione ripetuta nei ratti e nei cani. Gli effetti sono risultati reversibili o parzialmente reversibili dopo il periodo di recupero. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Gli studi preclinici indicano che netupitant e i suoi metaboliti e l'associazione con palonosetron solo a concentrazioni molto elevate possono bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione. Gli studi di riproduzione condotti negli animali con netupitant non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Un aumento dell'incidenza di anomalie posizionali fetali degli arti e delle zampe, fusione delle sternebre e agenesia del lobo polmonare accessorio è stato osservato dopo la somministrazione giornaliera di netupitant in conigli, a una dose di 10 mg/kg/die e superiore, durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio pilota per la determinazione della dose condotto nel coniglio, palatoschisi, microftalmia e afachia sono state osservate in quattro feti di un'unica figliata, nel gruppo trattato con 30 mg/kg/die. Non è nota la rilevanza di questi risultati per gli esseri umani. Non sono disponibili dati ottenuti da studi sugli animali con netupitant riguardanti il passaggio transplacentare e l'allattamento. Netupitant non è mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula rigida

Compresse di netupitant
Cellulosa microcristallina (E 460)
Sucresteri dell'acido laurico
Povidone K-30
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale idrata
Sodio stearil fumarato
Magnesio stearato

Palonosetron capsula molle

Contenuto della capsula molle
Glicerolo mono-caprilocaprato (tipo I)
Glicerolo
Poligliceril oleato
Acqua depurata
Butilidrossianisolo (E 320)

Involucro della capsula molle
Gelatina
Glicerolo
Sorbitolo (E 420)
1,4 sorbitano
Titanio biossido (E 171)

Involucro della capsula rigida

Gelatina
Titanio biossido (E 171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro rosso (E 172)

Inchiostro di stampa
Gomma lacca (parzialmente esterificata)
Ossido di ferro nero (E 172)
Propilenglicole (E 1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio.

Confezione da una capsula rigida o 4 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 9 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant (come cloruro cloridrato), che corrispondono a 197,5 mg di netupitant, e 0,25 mg di palonosetron (come cloridrato).

Dopo la ricostituzione e la diluizione, 1 mL di soluzione contiene 4,7 mg di fosnetupitant, che corrisponde a 3,95 mg di netupitant, e 0,005 mg di palonosetron.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene circa 24,8 mg di sodio.
Se ricostituita e diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la soluzione finale contiene circa 202 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere amorfa di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Akynzeo è indicato negli adulti per la:
- prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica a base di cisplatino altamente emetogena
- prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 235 mg/0,25 mg (il contenuto di un flaconcino di polvere ricostituita e diluita) somministrata per infusione nell'arco di 30 minuti, iniziando circa 30 minuti prima dell'avvio di ogni ciclo di chemioterapia (vedere paragrafo 6.6).
Al termine dell'infusione, la linea infusionale deve essere lavata con la stessa soluzione di trasporto al fine di assicurare la somministrazione completa del medicinale.

La dose raccomandata di desametasone orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con fosnetupitant e palonosetron cloridrato in associazione (vedere paragrafo 4.5 e lo schema di somministrazione negli studi clinici al paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani. Si deve esercitare cautela nell'uso di questo medicinale in pazienti di età superiore a 75 anni, a causa della lunga emivita dei principi attivi e della limitata esperienza in questa popolazione.

Compromissione renale
Un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto necessario per i pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a severa. L'escrezione renale per netupitant è trascurabile. Una compromissione renale da lieve a moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. L'esposizione sistemica totale a palonosetron per via endovenosa è aumentata di circa il 28% nella compromissione renale severa, rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di palonosetron o netupitant non è stata studiata in soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di emodialisi e non sono disponibili dati sull'efficacia o sulla sicurezza di fosnetupitant e palonosetron cloridrato in associazione in questi pazienti. Pertanto, l'uso in questi pazienti deve essere evitato.

Compromissione epatica
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (punteggio Child-Pugh 5-8). I dati disponibili in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh ≥ 9) sono limitati. Poiché l'uso in pazienti con compromissione epatica severa può essere associato a un aumento dell'esposizione a netupitant, questo medicinale deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Akynzeo nei bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato per via endovenosa. La somministrazione endovenosa deve essere effettuata nell'arco di 30 minuti utilizzando preferibilmente un'infusione endovenosa in corso (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Costipazione

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da serotonina

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina con l'uso di 5-HT_3 antagonisti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia

un’opportuna osservazione dei pazienti relativamente all’esordio di sintomi simili alla sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento del QT

È stato condotto uno studio dell’ECG su volontari sani di sesso maschile e femminile con netupitant orale, a una dose di 200 mg o 600 mg, somministrato in associazione con palonosetron orale a una dose rispettivamente di 0,5 mg o 1,5 mg. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto clinicamente importante sui parametri dell’ECG: la maggiore stima puntuale dell’intervallo QTc corretto per il placebo e il basale è stata di 7,0 ms (limite di confidenza superiore del 95% unilaterale 8,8 ms), osservata 16 ore dopo la somministrazione a dosi sovraterapeutiche (600 mg di netupitant e 1,5 mg di palonosetron). Il limite di confidenza superiore del 95% delle stime puntuali del QTcI corretto per il placebo e il basale è risultato costantemente entro 10 ms in tutti i punti di rilevazione temporale, nell’arco di 2 giorni dopo la somministrazione del medicinale di studio.

Tuttavia, poiché netupitant e palonosetron cloridrato in associazione contengono un antagonista del recettore 5-HT_3, si deve esercitare cautela nell’uso concomitante con medicinali che aumentano l’intervallo QT o in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell’intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L’ipokaliemia e l’ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione.

Questo medicinale non deve essere utilizzato per prevenire la nausea e il vomito nei giorni successivi alla chemioterapia, se non associato alla somministrazione di un’altra chemioterapia.

Non deve essere usato per il trattamento della nausea e del vomito dopo la chemioterapia.

Si deve usare cautela nei pazienti con compromissione epatica severa, dal momento che sono disponibili dati limitati in questi pazienti.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono, in concomitanza per via orale, principi attivi metabolizzati principalmente tramite il CYP3A4 e con un indice terapeutico ristretto (vedere paragrafo 4.5).

Agenti chemioterapici substrati per il CYP3A4

Netupitant è un moderato inibitore del CYP3A4 e può aumentare l’esposizione agli agenti chemioterapici che sono substrati per il CYP3A4, ad es. docetaxel (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un eventuale aumento della tossicità degli agenti chemioterapici substrati per il CYP3A4, incluso irinotecan. Inoltre, netupitant può influenzare anche l’efficacia degli agenti chemioterapici che necessitano di attivazione da parte del metabolismo del CYP3A4.

Eccipienti

Questo medicinale contiene circa 24,8 mg di sodio per flaconcino, equivalente all’1,24% dell’assunzione massima giornaliera raccomandata dall’OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
Se ricostituita e diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la soluzione finale contiene circa 202 mg di sodio per dose, equivalente al 10,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Quando è somministrato per via endovenosa, fosnetupitant viene convertito rapidamente in netupitant. Interazioni con altri medicinali in seguito alla somministrazione di fosnetupitant per via endovenosa si possono verificare con i principi attivi che interagiscono con netupitant orale. Le informazioni seguenti derivano da studi condotti con netupitant per via orale e da studi condotti con fosnetupitant per via endovenosa.

Nell'uomo netupitant è eliminato principalmente per metabolismo epatico, mediato dal CYP3A4, con un'escrezione renale marginale. A una dose di 300 mg nell'uomo, netupitant è un substrato e un moderato inibitore del CYP3A4. Palonosetron viene eliminato dall'organismo sia per escrezione renale sia per vie metaboliche, queste ultime mediate da diversi enzimi del CYP. Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi *in vitro*, palonosetron a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450.

Interazione tra netupitant orale e palonosetron orale

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra netupitant orale e palonosetron orale.

Interazione con i substrati del CYP3A4

Desametasone
La somministrazione concomitante di una dose orale singola di 300 mg di netupitant o di una dose endovenosa singola di 235 mg di fosnetupitant con un regime di desametasone (20 mg il Giorno 1, seguiti da 8 mg due volte al giorno dal Giorno 2 al Giorno 4) ha aumentato significativamente l'esposizione a desametasone in modo dipendente dal tempo e dalla dose. L'$AUC_{84-\infty}$ (Giorno 4) di desametasone è aumentata di 2,4 volte con la somministrazione concomitante di 300 mg di netupitant o di 235 mg di fosnetupitant. Il profilo farmacocinetico di netupitant è rimasto invariato quando è stato somministrato in associazione a desametasone.
Pertanto, la dose di desametasone orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con fosnetupitant e palonosetron cloridrato in associazione (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali chemioterapici (docetaxel, etoposide, ciclofosfamide)
L'esposizione a docetaxel e a etoposide è aumentata rispettivamente del 37% e del 21% in caso di somministrazione concomitante con netupitant/palonosetron capsule. Non è stato osservato alcun effetto coerente con ciclofosfamide dopo la co-somministrazione di netupitant.

Contraccettivi orali
Netupitant/palonosetron capsule, somministratocon una dose orale singola di 60 µg di etinilestradiolo e 300 µg di levonorgestrel, non hanno avuto effetti significativi sull'AUC di etinilestradiolo e hanno aumentato l'AUC di levonorgestrel di 1,4 volte; effetti clinici sull'efficacia dei contraccettivi ormonali sono improbabili. Non sono state osservate variazioni rilevanti della farmacocinetica di netupitant e palonosetron.

Eritromicina e midazolam
L'esposizione a eritromicina e midazolam è aumentata rispettivamente di 1,3 e 2,4 volte, quando ciascuna sostanza è stata somministrata in concomitanza con netupitant somministrato per via orale. Questi effetti non sono stati considerati d'importanza clinica. Il profilo di farmacocinetica di netupitant non è stato alterato dalla somministrazione concomitante di midazolam o eritromicina. I potenziali effetti di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate tramite il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere considerati in caso di somministrazione concomitante di questi principi attivi con netupitant e palonosetron cloridrato in associazione.

Medicinali serotoninergici (ad es. SSRI e SNRI)

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina in seguito all'uso concomitante di 5-HT_3 antagonisti e di altri farmaci serotoninergici (inclusi SSRI, quali fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram e SNRI, quali venlafaxina o duloxetina) (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di Akynzeo

Netupitant è metabolizzato principalmente dal CYP3A4; pertanto, la somministrazione concomitante con medicinali che inibiscono o inducono l'attività del CYP3A4 può influenzare le concentrazioni plasmatiche di netupitant. Di conseguenza, la somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo) deve essere considerata con cautela, mentre la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) deve essere evitata. Inoltre, questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono, in concomitanza per via orale, principi attivi con un indice terapeutico ristretto, metabolizzati principalmente tramite il CYP3A4, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil e chinidina.

Effetto di ketoconazolo e rifampicina

La somministrazione di ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, con netupitant/palonosetron capsule somministrato per via orale ha aumentato l'AUC di netupitant di 1,8 volte e la C_{max} di 1,3 volte, rispetto alla somministrazione di Akynzeo da solo. La somministrazione concomitante con ketoconazolo non ha influito sulla farmacocinetica di palonosetron.
La somministrazione di rifampicina, un induttore del CYP3A4, con Akynzeo somministrato per via orale da solo ha ridotto l'AUC di netupitant di 5,2 volte e la C_{max} di 2,6 volte. La somministrazione concomitante di rifampicina non ha influenzato la farmacocinetica di palonosetron. Di conseguenza, deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo), mentre la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) deve essere evitata.

Interazioni supplementari

È improbabile che fosnetupitant/palonosetron polvere per concentrato per soluzione per infusione interagisca con medicinali che sono substrati della P-gp. Netupitant non è un substrato per la P-gp. Quando netupitant è stato somministrato il Giorno 8 di un regime di 12 giorni di digossina, non si sono osservate variazioni nella farmacocinetica di digossina.
L'inibizione del trasportatore di efflusso BCRP da parte di fosnetupitant, netupitant e dei suoi metaboliti è improbabile e, qualora si verifichi, è di scarsa rilevanza clinica.
I dati *in vitro* dimostrano che fosnetupitant inibisce l'UGT2B7/UGTB15 e netupitant inibisce l'UGT2B7; l'entità di tale effetto nel contesto clinico non è stata stabilita. Pertanto, si raccomanda cautela quando netupitant e fosnetupitant sono somministrati in associazione a un substrato orale di questo enzima (ad es. zidovudina, acido valproico, morfina).
I dati *in vitro* suggeriscono un'inibizione del trasportatore di efflusso BCRP da parte di netupitant. Non è nota la rilevanza clinica di questo effetto.
I dati *in vitro* dimostrano che netupitant è un inibitore della P-gp. In uno studio condotto su volontari sani, netupitant non ha influito sull'esposizione di digossina, un substrato della P-gp, mentre ha aumentato la C_{max} di 1,09 volte [IC al 90%: 0,9-1,31]. Non si esclude che questo effetto possa essere più marcato, e quindi clinicamente rilevante, nei pazienti oncologici, in particolare in caso di anomalie della funzione renale. Pertanto, si raccomanda cautela quando netupitant è associato a digossina o ad altri substrati della P-gp, quali dabigatran o colchicina.

Interazioni farmacodinamiche

Akynzeo contiene un antagonista del recettore 5-HT_3, palonosetron, che può aumentare il prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, si deve esercitare cautela nell'uso concomitante con

medicinali che aumentano l'intervallo QT, inclusi, a titolo esemplificativo, levofloxacina, amitriptilina, alfuzosina, azitromicina, arsenico triossido (vedere paragrafo 4.4).
Inoltre, si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di fosnetupitant/palonosetron con medicinali noti per indurre ipopokaliemia, come ampicillina, albuterolo, terbutalina, furosemide, tiazidi, o medicinali noti per indurre bradicardia, come beta-bloccanti, verapamil, diltiazem, digitale e antiaritmici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono essere in gravidanza o iniziare una gravidanza durante il trattamento con fosnetupitant/palonosetron polvere per concentrato per soluzione per infusione. Prima del trattamento, in tutte le donne in pre-menopausa deve essere eseguito un test di gravidanza. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante la terapia e fino a un mese dopo il trattamento con questo medicinale.

Gravidanza

Fosnetupitant
I dati relativi all'uso di fosnetupitant o netupitant in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni nel coniglio, senza margine di sicurezza (vedere paragrafo 5.3).

Palonosetron
I dati relativi all'uso di palonosetron in donne in gravidanza non esistono. I dati sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva per palonosetron (vedere paragrafo 5.3).

Akynzeo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se palonosetron o netupitant siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Akynzeo non deve essere utilizzato durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con questo medicinale e per 1 mese dopo l'ultima dose.

Fertilità

Fosnetupitant
Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

Palonosetron
Negli studi sul ratto è stata osservata degenerazione dell'epitelio seminifero (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Akynzeo altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dato che può indurre capogiri, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari se compaiono tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse comuni segnalate con Akynzeo sono state cefalea (3,6%), costipazione (3,0%) e stanchezza (1,2%). Nessuno di questi eventi si è rivelato grave.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e frequenza.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la convenzione seguente:
Molto comune (≥1/10),
Comune (≥1/100, <1/10),
Non comune (≥1/1 000, <1/100),
Raro (≥1/10 000, <1/1 000),
Molto raro (<1/10 000),
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Infezioni ed infestazioni			Cistite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitosi	Linfocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Psicosi acuta
			Umore alterato
			Disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Ipoestesia
			Sonnolenza
Patologie dell'occhio			Congiuntivite
			Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Tinnito
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare di primo grado	Aritmia
		Cardiomiopatia	Blocco atrioventricolare di secondo grado
		Disturbo di conduzione	Blocco di branca sinistra
		Tachicardia	Blocco di branca destra
			Incompetenza della valvola mitrale
			Ischemia miocardica
			Extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari		Ipertensione	Rossore
			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Distensione dell'addome	Bocca secca
		Dolore addominale	Disfagia
		Diarrea	Eruttazione
		Dispepsia	Emorroidi
		Flatulenza	Lingua patinata
		Nausea	Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia	Eritema
		Orticaria	Prurito
			Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore dorsale
			Dolore agli arti

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Astenia	Sensazione di caldo
			Dolore toracico non cardiaco
			Sapore del prodotto anormale
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate	Bilirubina ematica aumentata
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
		Creatinina ematica aumentata	Creatinfosfochinasi MB ematica aumentata
		QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Urea ematica aumentata
			Sottoslivellamento del segmento ST dell'elettrocardiogramma
			Segmento ST-T dell'elettrocardiogramma anormale
			Mioglobina ematica aumentata
			Conta dei neutrofili aumentata
			Troponina aumentata

I dati post-marketing indicano che il profilo delle reazioni avverse è in genere simile a quello osservato negli studi clinici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Netupitant:
Nessuna delle reazioni avverse comuni è ascrivibile a netupitant, il nuovo componente dell'associazione fissa.

Palonosetron:
Casi di costipazione con ritenzione fecale che hanno reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 0,75 mg.

Inoltre, tumefazione degli occhi, dispnea e mialgia sono state segnalate come reazioni avverse con palonosetron orale, ma non sono state osservate durante lo sviluppo di netupitant e palonosetron cloridrato in associazione. Tutte queste reazioni sono state non comuni.

Casi molto rari di anafilassi, reazioni e shock anafilattici/anafilattoidi sono stati segnalati dall'uso post-marketing di palonosetron per via endovenosa. I segni possono comprendere orticaria, prurito, angioedema, pressione sanguigna bassa, tensione alla gola, costrizione toracica, dispnea, perdita di coscienza.

Casi di sindrome da serotonina sono stati segnalati con palonosetron in monoterapia. I segni possono comprendere tremore, agitazione, sudorazione, movimenti mioclonici, ipertonia e febbre.

Il profilo di sicurezza di Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è risultato simile a quello osservato con Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sulla base dell'esperienza acquisita con soggetti sani esposti a una dose orale di netupitant di 600 mg in associazione a una dose di palonosetron di 1,50 mg, i potenziali sintomi acuti di sovradosaggio sono cefalea, capogiro, costipazione, ansia, palpitazioni, umore euforico e dolore alle gambe. In caso di sovradosaggio, il medicinale deve essere sospeso e devono essere previsti trattamento di supporto generale e monitoraggio. A causa dell'attività antiemetica di netupitant e palonosetron, l'emesi indotta da un medicinale potrebbe non essere efficace. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi. Tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione di palonosetron e netupitant è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT_3), codice ATC: A04AA55

Meccanismo d'azione

Netupitant è un antagonista selettivo dei recettori neurochinina 1 (NK_1), della sostanza P umanaFosnetupitant è il pro-farmaco di netupitant e in seguito a somministrazione endovenosa viene convertito rapidamente in netupitant (vedere paragrafo 5.2).

Palonosetron è un antagonista del recettore 5-HT_3 con una elevata affinità di legame per questo recettore e affinità limitata o assente per altri recettori. Le sostanze chemioterapiche inducono nausea e vomito stimolando il rilascio della serotonina dalle cellule enterocromaffini dell'intestino tenue. La serotonina attiva poi i recettori 5-HT_3 situati sugli afferenti vagali, per innescare il riflesso del vomito.

L'emesi ritardata è stata associata all'attivazione da parte della sostanza P dei recettori per la famiglia delle tachichinine, neurochinina 1 (NK_1) (ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale e periferico). Come dimostrato in studi *in vitro* e *in vivo*, netupitant inibisce le risposte mediate dalla sostanza P.

È stato dimostrato che netupitant attraversa la barriera ematoencefalica con un'occupazione dei recettori NK_1 del 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% e 76,0% nel corpo striato, rispettivamente a 6, 24, 48, 72 e 96 ore dopo la somministrazione di 300 mg di netupitant.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi cardine separati, è stato dimostrato che la somministrazione orale di Akynzeo in associazione con desametasone previene la nausea e il vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena.

Studio sulla chemioterapia altamente emetogena (HEC)
In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato, condotto su 694 pazienti, l'efficacia e la sicurezza di dosi singole di netupitant per via orale, in associazione con palonosetron per via orale, sono state confrontate con una dose orale singola di palonosetron in pazienti oncologici sottoposti a regime chemioterapico comprendente cisplatino (dose mediana = 75 mg/m^2). L'efficacia di Akynzeo è stata valutata in 135 pazienti trattati con una dose singola orale (netupitant 300 mg e palonosetron 0,5 mg) e 136 pazienti trattati con palonosetron orale 0,5 mg da solo.

I regimi di trattamento per i bracci Akynzeo e palonosetron 0,5 mg sono riportati nella tabella 2 seguente.

Tabella 2: Regime di trattamento antiemetico orale — Studio HEC

Regime di trattamento	Giorno 1	Giorni da 2 a 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Desametasone 12 mg	Desametasone 8 mg una volta al giorno
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Desametasone 20 mg	Desametasone 8 mg due volte al giorno

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta completa (CR) (definita come assenza di episodi di vomito, nessuna terapia di salvataggio) nelle 120 ore (fase complessiva) successive all'inizio della somministrazione di chemioterapia altamente emetogena.
Una sintesi dei risultati principali di questo studio è riportata nella tabella 3 seguente.

Tabella 3: Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino che ha risposto al trattamento, per gruppo e fase di trattamento

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	Valore p
Endpoint primario			
Risposta completa			
Fase complessiva[§]	89,6	76,5	0,004
Endpoint secondari maggiori			
Risposta completa			
Fase acuta[‡]	98,5	89,7	0,007
Fase ritardata[†]	90,4	80,1	0,018
Assenza di emesi			
Fase acuta	98,5	89,7	0,007
Fase ritardata	91,9	80,1	0,006
Fase complessiva	91,1	76,5	0,001
Assenza di nausea significativa			
Fase acuta	98,5	93,4	0,050
Fase ritardata	90,4	80,9	0,004
Fase complessiva	89,6	79,4	0,021

[‡]Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo il trattamento con cisplatino.
[†]Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo il trattamento con cisplatino.
[§]Complessiva: da 0 a 120 ore dopo il trattamento con cisplatino.

Studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena (MEC)
In uno studio di superiorità multicentrico, randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo, l'efficacia e la sicurezza di una dose orale singola di Akynzeo sono state confrontate con una dose orale singola di palonosetron 0,5 mg, in pazienti oncologici destinati a ricevere il primo ciclo di un regime a base di antraciclina e ciclofosfamide per il trattamento di un tumore maligno solido. Al momento dello studio, i regimi chemioterapici contenenti antraciclina-ciclofosfamide erano considerati moderatamente emetogeni. Le linee guida recenti hanno aggiornato questi regimi in altamente emetogeni.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose orale singola di desametasone.

Tabella 4: Regime di trattamento antiemetico orale — Studio MEC

Regime di trattamento	**Giorno 1**	**Giorni da 2 a 3**
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Desametasone 12 mg	Nessun trattamento antiemetico
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Desametasone 20 mg	Nessun trattamento antiemetico

Dopo il completamento del ciclo 1, i pazienti avevano la possibilità di partecipare a un'estensione dello studio con cicli multipli, ricevendo lo stesso trattamento assegnato nel ciclo 1. Non era previsto un limite predefinito del numero di cicli consecutivi ripetuti per un paziente. In totale, 1450 pazienti (Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725) hanno ricevuto la terapia di studio. Di questi, 1438 pazienti (98,8%) hanno completato il ciclo 1 e 1286 pazienti (88,4%) hanno continuato il trattamento nella fase di estensione con cicli multipli. In totale, 907 pazienti (62,3%) hanno completato la fase di estensione con cicli multipli, fino a un massimo di otto cicli di trattamento.
In totale, 724 pazienti (99,9%) sono stati trattati con ciclofosfamide. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con doxorubicina (68,0%) o epirubicina (32,0%).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di CR nella fase ritardata, 25-120 ore dopo l'inizio della somministrazione della chemioterapia.

Una sintesi dei risultati principali di questo studio è riportata nella tabella 5 seguente.

Tabella 5: Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia con antraciclina e ciclofosfamide che ha risposto al trattamento, per gruppo e fase di trattamento - ciclo 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	valore-p*
Endpoint primario			
Risposta completa			
Fase ritardata†	76,9	69,5	0,001
Endpoint secondari maggiori			
Risposta completa			
Fase acuta‡	88,4	85,0	0,047
Fase complessiva§	74,3	66,6	0,001
Assenza di emesi			
Fase acuta	90,9	87,3	0,025
Fase ritardata	81,8	75,6	0,004
Fase complessiva	79,8	72,1	< 0,001
Assenza di nausea significativa			
Fase acuta	87,3	87,9	N.S.

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	valore-p*
Fase ritardata	76,9	71,3	0,014
Fase complessiva	74,6	69,1	0,020

* valore p derivato dal test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per fascia d'età e regione.
‡Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.
†Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.
§Complessiva: da 0 a 120 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.

I pazienti hanno continuato la fase di estensione con cicli multipli per un massimo di 7 ulteriori cicli di chemioterapia. L'attività antiemetica di Akynzeo è stata mantenuta nel corso di tutti i cicli ripetuti per i pazienti che hanno continuato il trattamento in ciascuno dei cicli multipli.
L'impatto della nausea e del vomito sulla vita quotidiana dei pazienti è stato valutato mediante il Functional Living Index–Emesis (FLIE). La percentuale di pazienti con "complessivamente nessun impatto sulla vita quotidiana" è stata del 6,3% più elevata (valore p = 0,005) nel gruppo Akynzeo (78,5%), rispetto al gruppo palonosetron (72,1%).

Studio di sicurezza di cicli multipli in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena o chemioterapia moderatamente emetogena
In uno studio separato, 413 pazienti in totale sottoposti a cicli iniziali e ripetuti di chemioterapia (comprendente regimi a base di carboplatino, cisplatino, oxaliplatino e doxorubicina) sono stati randomizzati a ricevere Akynzeo (n = 309) o aprepitant e palonosetron (n = 104). La sicurezza e l'efficacia sono state mantenute per tutti i cicli.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Akynzeo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia, come da decisione del piano d'investigazione pediatrica (*Paediatric investigation plan*, PIP) nell'indicazione autorizzata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Netupitant
Non sono disponibili dati sulla biodisponibilità assoluta di netupitant nell'uomo; sulla base dei dati derivanti da due studi con netupitant per via endovenosa, si stima che la biodisponibilità nell'uomo sia superiore al 60%.
In studi con dose singola orale, netupitant è risultato misurabile nel plasma in un arco di tempo tra 15 minuti e 3 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche hanno seguito un processo di assorbimento di primo ordine, raggiungendo la C_{max} in circa 5 ore. Vi è stato un aumento più che proporzionale dei parametri di C_{max} e AUC per dosi da 10 mg a 300 mg.
In 82 soggetti sani trattati con una dose orale singola di netupitant 300 mg, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di netupitant è stata di 486 ± 268 ng/mL (media ± DS) e il tempo mediano alla concentrazione massima (T_{max}) è stato di 5,25 ore, mentre l'AUC è stata pari a 15032 ± 6858 h.ng/mL. In un'analisi combinata, le donne hanno avuto un'esposizione a netupitant più elevata rispetto agli uomini; vi è stato un aumento di 1,31 volte della C_{max}, un aumento di 1,02 volte dell'AUC e di 1,36 volte dell'emivita.
L'$AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di netupitant sono aumentate rispettivamente di 1,1 e 1,2 volte dopo un pasto ad alto contenuto di grassi.

Fosnetupitant

Dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo come infusione di 30 minuti in soggetti sani e pazienti oncologici, fosnetupitant ha raggiunto la C_{max} al termine dell'infusione, con un'emivita terminale apparente inferiore a 1 ora. Entro 30 minuti dal completamento dell'infusione, la concentrazione di fosnetupitant è scesa a meno dell'1% della C_{max}. I parametri farmacocinetici di netupitant e palonosetron sono risultati simili a quelli osservati dopo la somministrazione di Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide.

Tabella 6: Parametri farmacocinetici (media e CV%) dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo polvere per concentrato per soluzione per infusione su volontari sani (VS) e pazienti oncologici

		Fosnetupitant	**Netupitant**	**Palonosetron[2]**
C_{max} (ng/mL)	VS	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pazienti	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}[1] (h)	VS	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Pazienti	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/mL)	VS	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Pazienti	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	VS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pazienti	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

[1] mediana (min-max); [2] bolo e.v. in VS

La C_{max} e l'AUC di fosnetupitant sono risultate inferiori nei pazienti rispetto ai soggetti sani, sebbene le esposizioni sistemiche a netupitant fossero paragonabili.

Nei soggetti sani, si è osservato un aumento dose-proporzionale dell'esposizione sistemica a fosnetupitant, con un aumento della dose di fosnetupitant da 17,6 a 353 mg.

Palonosetron
Dopo la somministrazione orale, palonosetron è ben assorbito, con una biodisponibilità assoluta fino al 97%. Dopo dosi orali singole utilizzando una soluzione tamponata, le concentrazioni massime (C_{max}) medie e l'area sotto la curva concentrazione/tempo ($AUC0_{0-\infty}$) sono state proporzionali alla dose, nel range di dose da 3,0 a 80 mcg/kg in soggetti sani.
In 36 soggetti sani di sesso maschile e femminile, trattati con una dose orale singola di 0,5 mg di palonosetron, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è stata di 0,81 ± 1,66 ng/mL (media ± DS) e il tempo alla concentrazione massima (T_{max}) è stato di 5,1 ± 1,7 ore. Nei soggetti di sesso femminile (n = 18), l'AUC media è stata del 35% più elevata, mentre la C_{max} media è risultata del 26% superiore rispetto ai soggetti di sesso maschile (n = 18). In 12 pazienti oncologici, trattati con una dose orale singola di palonosetron 0,5 mg un'ora prima della chemioterapia, la C_{max} è stata di 0,93 ± 0,34 ng/mL, mentre il T_{max} è stato di 5,1 ± 5,9 ore. L'AUC è stata del 30% più elevata nei pazienti oncologici rispetto ai soggetti sani. Un pasto ad elevato contenuto di grassi non ha influito sulla C_{max} e sull'AUC del palonosetron orale.

Distribuzione

Netupitant
Dopo una dose orale singola di 300 mg in pazienti oncologici, la distribuzione di netupitant è stata caratterizzata da un modello bicompartimentale, con una clearance sistemica mediana stimata di 20,5 L/h e un grande volume di distribuzione nel compartimento centrale (486 L). Il legame di netupitant e dei suoi principali metaboliti, M1 e M3, alle proteine plasmatiche umane è > 99% a concentrazioni comprese tra 10 e 1500 ng/mL. Il terzo metabolita, M2, si lega per > 97% alle proteine plasmatiche.

Fosnetupitant
Il volume di distribuzione (Vd) medio ± DS di fosnetupitant in soggetti sani e nei pazienti è stato rispettivamente 124 ± 76 L e 296 ±535 L. Il legame alle proteine plasmatiche umane di fosnetupitant è

stato del 92% a 1 micromole e del 95% a 10 micromole. La frazione libera era compresa nell'intervallo dal 5 all'8%.

Palonosetron
Palonosetron ha un volume di distribuzione di circa 8,3 ± 2,5 L/kg. Palonosetron si lega per circa il 62% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Netupitant
Tre metaboliti sono stati rilevati nel plasma umano, a dosi orali di netupitant di 30 mg e oltre (il derivato desmetile, M1; il derivato N-ossido, M2; il derivato OH-metile, M3). Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno suggerito un coinvolgimento di CYP3A4 e, in misura minore, di CYP2D6 e CYP2C9 nel metabolismo di netupitant. Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 300 mg di netupitant, i rapporti medi netupitant plasmatico/radioattività plasmatica erano compresi tra 0,13 e 0,49, nell'arco di 96 ore dopo la somministrazione. I rapporti erano tempo-dipendenti, con una graduale riduzione dei valori oltre le 24 ore dalla somministrazione, a indicazione di un rapido metabolismo di netupitant. La C_{max} media era pari a circa l'11%, il 47% e il 16% del composto progenitore rispettivamente per M1, M2 e M3; M2 presentava l'AUC più bassa rispetto al composto progenitore (14%), mentre l'AUC di M1 e M3 era pari rispettivamente al 29% e al 33% circa del composto progenitore. I metaboliti M1, M2 e M3 si sono tutti dimostrati farmacologicamente attivi in un modello farmacodinamico animale, dove M3 è risultato il più potente e M2 il meno attivo.

Fosnetupitant
In vivo fosnetupitant viene convertito rapidamente in netupitant per idrolisi metabolica. Nei pazienti trattati con Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione per via endovenosa, l'esposizione a netupitant era pari a 17 volte l'esposizione a fosnetupitant, come determinato dal rapporto tra le rispettive AUC. I metaboliti di netupitant M1, M2 e M3 sono stati rapidamente generati da netupitant rilasciato. Nei pazienti, l'esposizione ai metaboliti M1, M2 e M3 era pari rispettivamente al 32%, 21% e 28% dell'esposizione a netupitant, come determinato dal rapporto tra le rispettive AUC. Il t_{max} mediano per M1, M2 e M3 è stato rispettivamente di 12, 2 e 12 ore.

Palonosetron
Palonosetron viene eliminato per diverse vie e circa il 50% viene metabolizzato a formare due metaboliti primari: N-ossido-palonosetron e 6-S-idrossi-palonosetron. Questi metaboliti hanno ciascuno meno dell'1% dell'attività antagonista sul recettore 5-HT_3 di palonosetron. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno suggerito un coinvolgimento di CYP2D6 e, in misura minore, di CYP3A4 e CYP1A2 nel metabolismo di palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti e rapidi dei substrati del CYP2D6.

Eliminazione

Netupitant
Dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo, netupitant viene eliminato dall'organismo in modo multi-esponenziale, con un'emivita di eliminazione apparente media di 88 ore nei pazienti oncologici.
La clearance renale non è una via di eliminazione significativa per le entità correlate a netupitant. La frazione media di una dose orale di netupitant escreta immodificata nelle urine è inferiore all'1%; in totale, il 3,95% e il 70,7% della dose radioattiva sono stati recuperati rispettivamente nelle urine e nelle feci.
Circa metà della radioattività somministrata per via orale come [14C]-netupitant è stata recuperata nelle urine e nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Si stima che l'eliminazione attraverso le due vie sia completa entro il Giorno 29-30 post-somministrazione.

Fosnetupitant

Dopo la somministrazione endovenosa di Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione, le concentrazioni plasmatiche di fosnetupitant sono diminuite secondo un profilo biesponenziale. Trenta minuti dopo il termine dell'infusione, la concentrazione plasmatica media di fosnetupitant era inferiore all'1% della C_{max}.

Palonosetron
Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 0,75 mg di [14C]-palonosetron a sei soggetti sani, dall'85% al 93% della radioattività totale è stato escreto nelle urine, mentre dal 5% all'8% è stato eliminato nelle feci. La quantità di palonosetron immodificato escreto nelle urine ha rappresentato circa il 40% della dose somministrata. In soggetti sani trattati con palonosetron capsule 0,5 mg, l'emivita di eliminazione terminale (t½) di palonosetron è stata di 37 ± 12 ore (media ± DS) e nei pazienti oncologici la t½ è stata di 48 ± 19 ore. Dopo una dose singola di circa 0,75 mg di palonosetron per via endovenosa, la clearance totale corporea di palonosetron nei soggetti sani è stata di 160 ± 35 mL/h/kg (media ± DS), mentre la clearance renale è stata di 66,5 ± 18,2 mL/h/kg.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Netupitant
Le concentrazioni massime e l'esposizione totale a netupitant sono aumentate nei soggetti con lieve (n = 8), moderata (n = 8) e severa (n = 2) compromissione epatica, rispetto ai soggetti sani abbinati, anche se si è riscontrata una marcata variabilità individuale sia nei soggetti con compromissione epatica sia nei soggetti sani. L'esposizione a netupitant (C_{max}, AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) in confronto con i soggetti sani abbinati è stata più elevata rispettivamente dell'11%, del 28% e del 19% nei soggetti con lieve compromissione epatica e del 70%, 88% e 143% nei soggetti con moderata compromissione epatica. Pertanto, non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. I dati disponibili in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh ≥ 9) sono limitati.

Palonosetron
La compromissione epatica non influisce significativamente sulla clearance totale corporea di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media di palonosetron risultano aumentate nei soggetti con compromissione epatica severa, ciò non richiede una riduzione della dose.

Compromissione renale

Netupitant
Non sono stati eseguiti studi specifici per valutare l'uso di netupitant in pazienti con compromissione renale. Nello studio ADME, meno del 5% di tutto il materiale correlato a netupitant è stato escreto nelle urine e meno dell'1% della dose di netupitant è stato eliminato immodificato nelle urine; pertanto, l'accumulo di netupitant o dei metaboliti dopo una dose singola risulterebbe trascurabile. Inoltre, lo studio di farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato correlazioni tra i parametri di farmacocinetica di netupitant e i marcatori di disfunzione renale.

Palonosetron
Una compromissione renale da lieve a moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. L'esposizione sistemica totale a palonosetron per via endovenosa è aumentata di circa il 28% nei pazienti con compromissione severa, rispetto ai soggetti sani. In uno studio di farmacocinetica di popolazione, i pazienti con ridotta clearance della creatinina (CL_{CR}) avevano anche una ridotta clearance di palonosetron; tuttavia, questa riduzione non porterebbe a una variazione significativa dell'esposizione a palonosetron.

Pertanto, Akynzeo può essere somministrato senza aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

Netupitant e palonosetron non sono stati valutati in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Palonosetron

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Gli studi preclinici indicano che palonosetron può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione, solo a concentrazioni molto elevate. Nel ratto, la degenerazione dell'epitelio seminifero è stata associata a palonosetron in seguito a uno studio di tossicità a dosi ripetute orali, della durata di un mese. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi sugli animali riguardanti il passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6). Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce almeno 15 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del surrene) e tumori cutanei nei ratti, ma non nei topi. I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che il medicinale è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati non sono ritenuti di rilevanza clinica.

Netupitant e associazione con palonosetron

Negli studi preclinici di sicurezza farmacologica e tossicità a dose singola e a dosi ripetute sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Fosfolipidosi (macrofagi schiumosi) è stata osservata con netupitant, dopo la somministrazione ripetuta nei ratti e nei cani. Gli effetti sono risultati reversibili o parzialmente reversibili dopo il periodo di recupero. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Gli studi preclinici indicano che netupitant e i suoi metaboliti e l'associazione con palonosetron possono bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione, solo a concentrazioni molto elevate. Gli studi di riproduzione condotti negli animali con netupitant non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Un aumento dell'incidenza di anomalie posizionali fetali degli arti e delle zampe, fusione delle sternebre e agenesia del lobo polmonare accessorio è stato osservato dopo la somministrazione giornaliera di netupitant in conigli, a una dose di 10 mg/kg/die e superiore, durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio pilota per la determinazione della dose condotto nel coniglio, palatoschisi, microftalmia e afachia sono state osservate in quattro feti di un'unica figliata, nel gruppo trattato con 30 mg/kg/die. Non è nota la rilevanza di questi risultati per gli esseri umani. Non sono disponibili dati ottenuti da studi sugli animali con netupitant riguardanti il passaggio transplacentare e l'allattamento. Netupitant non è mutageno.

Fosnetupitant

La somministrazione endovenosa giornaliera di fosnetupitant nei ratti (3 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia) durante il periodo dell'organogenesi ha provocato un ritardo dell'ossificazione del pube. Nessun effetto sullo sviluppo embriofetale è stato osservato con la somministrazione giornaliera di una dose fino a 13 mg/kg di fosnetupitant nei ratti (2 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia). A causa dei dati limitati riguardo all'esposizione sistemica a fosnetupitant nelle femmine di ratto gravide, non è possibile fornire un confronto basato sull'AUC dell'esposizione a fosnetupitant nei ratti e nell'uomo. Un aumento dei riassorbimenti è stato osservato con la somministrazione endovenosa giornaliera di fosnetupitant a una dose di 6 mg/kg/die e superiore nei conigli (9 volte l'AUC umana per fosnetupitant e 0,4 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di

chemioterapia) durante il periodo dell'organogenesi. Nessun effetto è stato osservato nei conigli a una dose di 3 mg/kg/die (5,4 volte l'AUC umana per fosnetupitant e 0,4 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia). La somministrazione endovenosa giornaliera di 39 mg/kg di fosnetupitant nei ratti (3 volte l'AUC per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia), durante l'organogenesi e fino all'allattamento, ha prodotto una riduzione del peso corporeo nella prole alla nascita e fino alla maturazione e un ritardo nello sviluppo fisico (distacco del padiglione auricolare, apertura degli occhi e separazione del prepuzio). Questi effetti erano associati a tossicità materna (riduzione dell'aumento ponderale e del consumo alimentare). Nessun effetto si è verificato nella prole o nelle madri a una dose di 13 mg/kg/die (2 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia).

Associazione fosnetupitant-palonosetron

Somministrazione endovenosa ed endoarteriosa nei conigli: per i segni clinici, è stato osservato eritema da molto lieve a lieve. Nessuna alterazione è stata osservata all'esame microscopico. Somministrazione paravenosa (via clinica involontaria/errata applicazione) nei conigli: per i segni clinici, sono stati osservati eritema da molto lieve a lieve ed edema molto lieve. All'esame microscopico sono state riferite infiammazione cronica (da lieve a moderata) e iperplasia epidermica (da minima a lieve) del derma.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Disodio edetato (E 386)
Sodio idrossido (E 524) (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (E 507) (1 M per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Akynzeo polvere per concentrato per soluzione per infusione è incompatibile con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es. Ca^{2+}, Mg^{2+}), incluse le soluzioni di Hartmann e Ringer lattato.

Akynzeo polvere per concentrato per soluzione per infusione non deve essere infuso contemporaneamente né miscelato con altre sostanze endovenose, additivi o medicinali, a meno che non sia stata dimostrata la compatibilità. In caso di utilizzo della stessa linea endovenosa per l'infusione in sequenza di medicinali diversi, la linea deve essere lavata prima e dopo l'infusione di Akynzeo con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Conservare la soluzione ricostituita e diluita a temperatura inferiore a 25 °C.

Il medicinale deve essere diluito immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità chimica, fisica e microbiologica in uso dopo la ricostituzione e la diluizione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro monodose da 50 mL, con tappi di gomma da 20 mm e capsule di chiusura di alluminio da 20 mm.
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Akynzeo deve essere ricostituito e poi diluito prima della somministrazione.

Preparazione di Akynzeo

Fase 1	Iniettare nel flaconcino con tecnica asettica 20 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5% o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Assicurarsi di aggiungere il solvente lungo la parete del flaconcino, e non a getto, per evitare la formazione di schiuma. Fare roteare lentamente il flaconcino per 3 minuti. La polvere deve essere dissolta prima di diluire la soluzione nella sacca per infusione.
Fase 2	Preparare con tecnica asettica un flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5%, o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
Fase 3	La diluizione deve essere effettuata immediatamente dopo la ricostituzione (secondo la Fase 1). Aspirare con tecnica asettica l'intero volume di soluzione ricostituita dal flaconcino di Akynzeo e trasferirlo nel flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5%, o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per ottenere un volume totale di 50 mL.
Fase 4	Capovolgere delicatamente il flaconcino o la sacca fino alla dissoluzione completa.
Fase 5	Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione diluita finale per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Eliminare il flaconcino o la sacca se si osservano particelle e/o alterazione del colore.

Akynzeo non deve essere ricostituito o miscelato con soluzioni per cui non sia stata stabilita la compatibilità fisica e chimica (vedere paragrafo 6.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 9 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 20 mL contiene 235 mg di fosnetupitant (come cloruro cloridrato), che corrispondono a 197,5 mg di netupitant, e 0,25 mg di palonosetron (come cloridrato).
Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 11,75 mg di fosnetupitant, che corrispondono a 9,87 mg di netupitant, e 0,0125 mg di palonosetron.

Dopo la diluizione, 1 mL di soluzione contiene 4,7 mg di fosnetupitant, che corrisponde a 3,95 mg di netupitant, e 0,005 mg di palonosetron.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene circa 24,4 mg di sodio.
Se diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la soluzione finale contiene circa 202 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Akynzeo è indicato negli adulti per la:
- prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica a base di cisplatino altamente emetogena
- prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 235 mg/0,25 mg (il contenuto di un flaconcino di concentrato, diluito) somministrata per infusione nell'arco di 30 minuti, iniziando circa 30 minuti prima dell'avvio di ogni ciclo di chemioterapia (vedere paragrafo 6.6).
Al termine dell'infusione, la linea infusionale deve essere lavata con la stessa soluzione di trasporto al fine di assicurare la somministrazione completa del medicinale.

La dose raccomandata di desametasone orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con fosnetupitant e palonosetron cloridrato in associazione (vedere paragrafo 4.5 e lo schema di somministrazione negli studi clinici al paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali
Anziani
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani. Si deve esercitare cautela nell'uso di questo medicinale in pazienti di età superiore a 75 anni, a causa della lunga emivita dei principi attivi e della limitata esperienza in questa popolazione.

Compromissione renale
Un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto necessario per i pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a severa. L'escrezione renale per netupitant è trascurabile. Una compromissione renale da lieve a moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. L'esposizione sistemica totale a palonosetron per via endovenosa è aumentata di circa il 28% nella compromissione renale severa, rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di palonosetron o netupitant non è stata studiata in soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di emodialisi e non sono disponibili dati sull'efficacia o sulla sicurezza di fosnetupitant e palonosetron cloridrato in associazione in questi pazienti. Pertanto, l'uso in questi pazienti deve essere evitato.

Compromissione epatica
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (punteggio Child-Pugh 5-8). I dati disponibili in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh ≥ 9) sono limitati. Poiché l'uso in pazienti con compromissione epatica severa può essere associato a un aumento dell'esposizione a netupitant, questo medicinale deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Akynzeo nei bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato per via endovenosa. La somministrazione endovenosa deve essere effettuata nell'arco di 30 minuti utilizzando preferibilmente un'infusione endovenosa in corso (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Costipazione

Dal momento che palonosetron può aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con anamnesi di costipazione o segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere tenuti sotto osservazione dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da serotonina

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina con l'uso di 5-HT_3 antagonisti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si consiglia un'opportuna osservazione dei pazienti relativamente all'esordio di sintomi simili alla sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento del QT

È stato condotto uno studio dell'ECG su volontari sani di sesso maschile e femminile con netupitant orale, a una dose di 200 mg o 600 mg, somministrato in associazione con palonosetron orale a una dose rispettivamente di 0,5 mg o 1,5 mg. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto clinicamente importante sui parametri dell'ECG: la maggiore stima puntuale dell'intervallo QTc corretto per il placebo e il basale è stata di 7,0 ms (limite di confidenza superiore del 95% unilaterale 8,8 ms), osservata 16 ore dopo la somministrazione a dosi sovraterapeutiche (600 mg di netupitant e 1,5 mg di palonosetron). Il limite di confidenza superiore del 95% delle stime puntuali del QTcI corretto per il placebo e il basale è risultato costantemente entro 10 ms in tutti i punti di rilevazione temporale, nell'arco di 2 giorni dopo la somministrazione del medicinale di studio.

Tuttavia, poiché netupitant e palonosetron cloridrato in associazione contengono un antagonista del recettore 5-HT_3, si deve esercitare cautela nell'uso concomitante con medicinali che aumentano l'intervallo QT o in pazienti che presentano o hanno probabilità di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Queste condizioni cliniche comprendono pazienti con anamnesi personale o familiare positiva per prolungamento del QT, anomalie degli elettroliti, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, disturbi della conduzione e pazienti che assumono agenti anti-aritmici o altri medicinali che comportano un prolungamento del QT o anomalie degli elettroliti. L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione.

Questo medicinale non deve essere utilizzato per prevenire la nausea e il vomito nei giorni successivi alla chemioterapia, se non associato alla somministrazione di un'altra chemioterapia.

Non deve essere usato per il trattamento della nausea e del vomito dopo la chemioterapia.

Si deve usare cautela nei pazienti con compromissione epatica severa, dal momento che sono disponibili dati limitati in questi pazienti.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono, in concomitanza per via orale, principi attivi metabolizzati principalmente tramite il CYP3A4 e con un indice terapeutico ristretto (vedere paragrafo 4.5).

Agenti chemioterapici substrati per il CYP3A4

Netupitant è un moderato inibitore del CYP3A4 e può aumentare l'esposizione agli agenti chemioterapici che sono substrati per il CYP3A4, ad es. docetaxel (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un eventuale aumento della tossicità degli agenti chemioterapici substrati per il CYP3A4, incluso irinotecan. Inoltre, netupitant può influenzare anche l'efficacia degli agenti chemioterapici che necessitano di attivazione da parte del metabolismo del CYP3A4.

Eccipienti

Questo medicinale contiene circa 24,4 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,22% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
Se diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la soluzione finale contiene circa 202 mg di sodio per dose, equivalente al 10,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Quando è somministrato per via endovenosa, fosnetupitant viene convertito rapidamente in netupitant. Interazioni con altri medicinali in seguito alla somministrazione di fosnetupitant per via endovenosa si possono verificare con i principi attivi che interagiscono con netupitant orale. Le informazioni seguenti derivano da studi condotti con netupitant per via orale e da studi condotti con fosnetupitant per via endovenosa.

Nell'uomo netupitant è eliminato principalmente per metabolismo epatico, mediato dal CYP3A4, con un'escrezione renale marginale. A una dose di 300 mg nell'uomo, netupitant è un substrato e un moderato inibitore del CYP3A4. Palonosetron viene eliminato dall'organismo sia per escrezione renale sia per vie metaboliche, queste ultime mediate da diversi enzimi del CYP. Palonosetron viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6, con minore contributo degli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2. Sulla base di studi *in vitro*, palonosetron a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce né induce l'isoenzima del citocromo P450.

Interazione tra netupitant orale e palonosetron orale

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra netupitant orale e palonosetron orale.

Interazione con i substrati del CYP3A4

Desametasone
La somministrazione concomitante di una dose orale singola di 300 mg di netupitant o di una dose endovenosa singola di 235 mg di fosnetupitant con un regime di desametasone (20 mg il Giorno 1, seguiti da 8 mg due volte al giorno dal Giorno 2 al Giorno 4) ha aumentato significativamente l'esposizione a desametasone in modo dipendente dal tempo e dalla dose. L'$AUC_{84-\infty}$ (Giorno 4) di desametasone è aumentata di 2,4 volte con la somministrazione concomitante di 300 mg di netupitant o di 235 mg di fosnetupitant. Il profilo farmacocinetico di netupitant è rimasto invariato quando è stato somministrato in associazione a desametasone.
Pertanto, la dose di desametasone orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con fosnetupitant e palonosetron cloridrato in associazione (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali chemioterapici (docetaxel, etoposide, ciclofosfamide)
L'esposizione a docetaxel e a etoposide è aumentata rispettivamente del 37% e del 21% in caso di somministrazione concomitante con netupitant/palonosetron capsule. Non è stato osservato alcun effetto coerente con ciclofosfamide dopo la co-somministrazione di netupitant.

Contraccettivi orali
Netupitant/palonosetron capsule, somministratocon una dose orale singola di 60 µg di etinilestradiolo e 300 µg di levonorgestrel, non hanno avuto effetti significativi sull'AUC di etinilestradiolo e hanno aumentato l'AUC di levonorgestrel di 1,4 volte; effetti clinici sull'efficacia dei contraccettivi ormonali sono improbabili. Non sono state osservate variazioni rilevanti della farmacocinetica di netupitant e palonosetron.

Eritromicina e midazolam
L'esposizione a eritromicina e midazolam è aumentata rispettivamente di 1,3 e 2,4 volte, quando ciascuna sostanza è stata somministrata in concomitanza con netupitant somministrato per via orale. Questi effetti non sono stati considerati d'importanza clinica. Il profilo di farmacocinetica di netupitant non è stato alterato dalla somministrazione concomitante di midazolam o eritromicina. I potenziali effetti di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate tramite il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere considerati in caso di somministrazione concomitante di questi principi attivi con netupitant e palonosetron cloridrato in associazione.

Medicinali serotoninergici (ad es. SSRI e SNRI)

Sono stati riferiti casi di sindrome da serotonina in seguito all'uso concomitante di 5-HT_3 antagonisti e di altri farmaci serotoninergici (inclusi SSRI, quali fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram e SNRI, quali venlafaxina o duloxetina) (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di Akynzeo

Netupitant è metabolizzato principalmente dal CYP3A4; pertanto, la somministrazione concomitante con medicinali che inibiscono o inducono l'attività del CYP3A4 può influenzare le concentrazioni plasmatiche di netupitant. Di conseguenza, la somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo) deve essere considerata con cautela, mentre la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) deve essere evitata. Inoltre, questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono, in concomitanza per via orale, principi attivi con un indice terapeutico ristretto, metabolizzati principalmente tramite il CYP3A4, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil e chinidina.

Effetto di ketoconazolo e rifampicina

La somministrazione di ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, con netupitant/palonosetron capsule somministrato per via orale ha aumentato l'AUC di netupitant di 1,8 volte e la C_{max} di 1,3 volte, rispetto alla somministrazione di Akynzeo da solo. La somministrazione concomitante con ketoconazolo non ha influito sulla farmacocinetica di palonosetron.
La somministrazione di rifampicina, un induttore del CYP3A4, con Akynzeo somministrato per via orale da solo ha ridotto l'AUC di netupitant di 5,2 volte e la C_{max} di 2,6 volte. La somministrazione concomitante di rifampicina non ha influenzato la farmacocinetica di palonosetron. Di conseguenza, deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo), mentre la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) deve essere evitata.

Interazioni supplementari
È improbabile che fosnetupitant/palonosetron concentrato per soluzione per infusione interagisca con medicinali che sono substrati della P-gp. Netupitant non è un substrato per la P-gp. Quando netupitant è stato somministrato il Giorno 8 di un regime di 12 giorni di digossina, non si sono osservate variazioni nella farmacocinetica di digossina.
L'inibizione del trasportatore di efflusso BCRP da parte di fosnetupitant, netupitant e dei suoi metaboliti è improbabile e, qualora si verifichi, è di scarsa rilevanza clinica.
I dati *in vitro* dimostrano che fosnetupitant inibisce l'UGT2B7/UGTB15 e netupitant inibisce l'UGT2B7; l'entità di tale effetto nel contesto clinico non è stata stabilita. Pertanto, si raccomanda cautela quando netupitant e fosnetupitant sono somministrati in associazione a un substrato orale di questo enzima (ad es. zidovudina, acido valproico, morfina).
I dati *in vitro* suggeriscono un'inibizione del trasportatore di efflusso BCRP da parte di netupitant. Non è nota la rilevanza clinica di questo effetto.
I dati *in vitro* dimostrano che netupitant è un inibitore della P-gp. In uno studio condotto su volontari sani, netupitant non ha influito sull'esposizione di digossina, un substrato della P-gp, mentre ha aumentato la C_{max} di 1,09 volte [IC al 90%: 0,9-1,31]. Non si esclude che questo effetto possa essere più marcato, e quindi clinicamente rilevante, nei pazienti oncologici, in particolare in caso di anomalie della funzione renale. Pertanto, si raccomanda cautela quando netupitant è associato a digossina o ad altri substrati della P-gp, quali dabigatran o colchicina.

Interazioni farmacodinamiche

Akynzeo contiene un antagonista del recettore 5-HT_3, palonosetron, che può aumentare il prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, si deve esercitare cautela nell'uso concomitante con

medicinali che aumentano l'intervallo QT, inclusi, a titolo esemplificativo, levofloxacina, amitriptilina, alfuzosina, azitromicina, arsenico triossido (vedere paragrafo 4.4).
Inoltre, si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di fosnetupitant/palonosetron con medicinali noti per indurre ipopokaliemia, come ampicillina, albuterolo, terbutalina, furosemide, tiazidi, o medicinali noti per indurre bradicardia, come beta-bloccanti, verapamil, diltiazem, digitale e antiaritmici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono essere in gravidanza o iniziare una gravidanza durante il trattamento con fosnetupitant/palonosetron concentrato per soluzione per infusione. Prima del trattamento, in tutte le donne in pre-menopausa deve essere eseguito un test di gravidanza. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante la terapia e fino a un mese dopo il trattamento con questo medicinale.

Gravidanza

Fosnetupitant
I dati relativi all'uso di fosnetupitant o netupitant in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni nel coniglio, senza margine di sicurezza (vedere paragrafo 5.3).

Palonosetron
I dati relativi all'uso di palonosetron in donne in gravidanza non esistono. I dati sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva per palonosetron (vedere paragrafo 5.3).

Akynzeo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se palonosetron o netupitant siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Akynzeo non deve essere utilizzato durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con questo medicinale e per 1 mese dopo l'ultima dose.

Fertilità

Fosnetupitant
Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

Palonosetron
Negli studi sul ratto è stata osservata degenerazione dell'epitelio seminifero (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Akynzeo altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dato che può indurre capogiri, sonnolenza o affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari se compaiono tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse comuni segnalate con Akynzeo sono state cefalea (3,6%), costipazione (3,0%) e stanchezza (1,2%). Nessuno di questi eventi si è rivelato grave.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e frequenza.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la convenzione seguente:
Molto comune (≥1/10),
Comune (≥1/100, <1/10),
Non comune (≥1/1 000, <1/100),
Raro (≥1/10 000, <1/1 000),
Molto raro (<1/10 000),
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Infezioni ed infestazioni			Cistite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	Leucopenia
		Leucocitosi	Linfocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Psicosi acuta
			Umore alterato
			Disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Ipoestesia
			Sonnolenza
Patologie dell'occhio			Congiuntivite
			Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Tinnito
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare di primo grado	Aritmia
		Cardiomiopatia	Blocco atrioventricolare di secondo grado
		Disturbo di conduzione	Blocco di branca sinistra
		Tachicardia	Blocco di branca destra
			Incompetenza della valvola mitrale
			Ischemia miocardica
			Extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari		Ipertensione	Rossore
			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Distensione dell'addome	Bocca secca
		Dolore addominale	Disfagia
		Diarrea	Eruttazione
		Dispepsia	Emorroidi
		Flatulenza	Lingua patinata
		Nausea	Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia	Eritema
		Orticaria	Prurito
			Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore dorsale
			Dolore agli arti

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Astenia	Sensazione di caldo
			Dolore toracico non cardiaco
			Sapore del prodotto anormale
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate	Bilirubina ematica aumentata
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
		Creatinina ematica aumentata	Creatinfosfochinasi MB ematica aumentata
		QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Urea ematica aumentata
			Sottoslivellamento del segmento ST dell'elettrocardiogramma
			Segmento ST-T dell'elettrocardiogramma anormale
			Mioglobina ematica aumentata
			Conta dei neutrofili aumentata
			Troponina aumentata

I dati post-marketing indicano che il profilo delle reazioni avverse è in genere simile a quello osservato negli studi clinici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Netupitant:
Nessuna delle reazioni avverse comuni è ascrivibile a netupitant, il nuovo componente dell'associazione fissa.

Palonosetron:
Casi di costipazione con ritenzione fecale che hanno reso necessario il ricovero ospedaliero sono stati segnalati in associazione a palonosetron 0,75 mg.

Inoltre, tumefazione degli occhi, dispnea e mialgia sono state segnalate come reazioni avverse con palonosetron orale, ma non sono state osservate durante lo sviluppo di netupitant e palonosetron cloridrato in associazione. Tutte queste reazioni sono state non comuni.

Casi molto rari di anafilassi, reazioni e shock anafilattici/anafilattoidi sono stati segnalati dall'uso post-marketing di palonosetron per via endovenosa. I segni possono comprendere orticaria, prurito, angioedema, pressione sanguigna bassa, tensione alla gola, costrizione toracica, dispnea, perdita di coscienza.

Casi di sindrome da serotonina sono stati segnalati con palonosetron in monoterapia. I segni possono comprendere tremore, agitazione, sudorazione, movimenti mioclonici, ipertonia e febbre.

Il profilo di sicurezza di Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione è risultato simile a quello osservato con Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sulla base dell'esperienza acquisita con soggetti sani esposti a una dose orale di netupitant di 600 mg in associazione a una dose di palonosetron di 1,50 mg, i potenziali sintomi acuti di sovradosaggio sono cefalea, capogiro, costipazione, ansia, palpitazioni, umore euforico e dolore alle gambe. In caso di sovradosaggio, il medicinale deve essere sospeso e devono essere previsti trattamento di supporto generale e monitoraggio. A causa dell'attività antiemetica di netupitant e palonosetron, l'emesi indotta da un medicinale potrebbe non essere efficace. Non sono stati effettuati studi sulla dialisi. Tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione di palonosetron e netupitant è improbabile che la dialisi rappresenti un trattamento efficace per il sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT_3), codice ATC: A04AA55

Meccanismo d'azione

Netupitant è un antagonista selettivo dei recettori neurochinina 1 (NK_1), della sostanza P umana,

Fosnetupitant è il pro-farmaco di netupitant e in seguito a somministrazione endovenosa viene convertito rapidamente in netupitant (vedere paragrafo 5.2).

Palonosetron è un antagonista del recettore 5-HT_3 con una elevata affinità di legame per questo recettore e affinità limitata o assente per altri recettori. Le sostanze chemioterapiche inducono nausea e vomito stimolando il rilascio della serotonina dalle cellule enterocromaffini dell'intestino tenue. La serotonina attiva poi i recettori 5-HT_3 situati sugli afferenti vagali, per innescare il riflesso del vomito.

L'emesi ritardata è stata associata all'attivazione da parte della sostanza P dei recettori per la famiglia delle tachichinine, neurochinina 1 (NK_1) (ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale e periferico). Come dimostrato in studi *in vitro* e *in vivo*, netupitant inibisce le risposte mediate dalla sostanza P.

È stato dimostrato che netupitant attraversa la barriera ematoencefalica con un'occupazione dei recettori NK_1 del 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% e 76,0% nel corpo striato, rispettivamente a 6, 24, 48, 72 e 96 ore dopo la somministrazione di 300 mg di netupitant.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi cardine separati, è stato dimostrato che la somministrazione orale di Akynzeo in associazione con desametasone previene la nausea e il vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena.

Studio sulla chemioterapia altamente emetogena (HEC)
In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato, condotto su 694 pazienti, l'efficacia e la sicurezza di dosi singole di netupitant per via orale, in associazione con palonosetron per via orale, sono state confrontate con una dose orale singola di palonosetron in pazienti oncologici sottoposti a regime chemioterapico comprendente cisplatino (dose mediana = 75 mg/m^2). L'efficacia di Akynzeo è stata valutata in 135 pazienti trattati con una dose singola orale (netupitant 300 mg e palonosetron 0,5 mg) e 136 pazienti trattati con palonosetron orale 0,5 mg da solo.

I regimi di trattamento per i bracci Akynzeo e palonosetron 0,5 mg sono riportati nella tabella 2 seguente.

Tabella 2: Regime di trattamento antiemetico orale — Studio HEC

Regime di trattamento	Giorno 1	Giorni da 2 a 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Desametasone 12 mg	Desametasone 8 mg una volta al giorno
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Desametasone 20 mg	Desametasone 8 mg due volte al giorno

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta completa (CR) (definita come assenza di episodi di vomito, nessuna terapia di salvataggio) nelle 120 ore (fase complessiva) successive all'inizio della somministrazione di chemioterapia altamente emetogena.
Una sintesi dei risultati principali di questo studio è riportata nella tabella 3 seguente.

Tabella 3: Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino che ha risposto al trattamento, per gruppo e fase di trattamento

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	Valore p
Endpoint primario			
Risposta completa			
Fase complessiva[§]	89,6	76,5	0,004
Endpoint secondari maggiori			
Risposta completa			
Fase acuta[‡]	98,5	89,7	0,007
Fase ritardata[†]	90,4	80,1	0,018
Assenza di emesi			
Fase acuta	98,5	89,7	0,007
Fase ritardata	91,9	80,1	0,006
Fase complessiva	91,1	76,5	0,001
Assenza di nausea significativa			
Fase acuta	98,5	93,4	0,050
Fase ritardata	90,4	80,9	0,004
Fase complessiva	89,6	79,4	0,021

[‡]Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo il trattamento con cisplatino.
[†]Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo il trattamento con cisplatino.
[§]Complessiva: da 0 a 120 ore dopo il trattamento con cisplatino.

Studio sulla chemioterapia moderatamente emetogena (MEC)
In uno studio di superiorità multicentrico, randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo, l'efficacia e la sicurezza di una dose orale singola di Akynzeo sono state confrontate con una dose orale singola di palonosetron 0,5 mg, in pazienti oncologici destinati a ricevere il primo ciclo di un regime a base di antraciclina e ciclofosfamide per il trattamento di un tumore maligno solido. Al momento dello studio, i regimi chemioterapici contenenti antraciclina-ciclofosfamide erano

considerati moderatamente emetogeni. Le linee guida recenti hanno aggiornato questi regimi in altamente emetogeni.
Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose orale singola di desametasone.

Tabella 4: Regime di trattamento antiemetico orale — Studio MEC

Regime di trattamento	**Giorno 1**	**Giorni da 2 a 3**
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Desametasone 12 mg	Nessun trattamento antiemetico
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Desametasone 20 mg	Nessun trattamento antiemetico

Dopo il completamento del ciclo 1, i pazienti avevano la possibilità di partecipare a un'estensione dello studio con cicli multipli, ricevendo lo stesso trattamento assegnato nel ciclo 1. Non era previsto un limite predefinito del numero di cicli consecutivi ripetuti per un paziente. In totale, 1450 pazienti (Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725) hanno ricevuto la terapia di studio. Di questi, 1438 pazienti (98,8%) hanno completato il ciclo 1 e 1286 pazienti (88,4%) hanno continuato il trattamento nella fase di estensione con cicli multipli. In totale, 907 pazienti (62,3%) hanno completato la fase di estensione con cicli multipli, fino a un massimo di otto cicli di trattamento.
In totale, 724 pazienti (99,9%) sono stati trattati con ciclofosfamide. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con doxorubicina (68,0%) o epirubicina (32,0%).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di CR nella fase ritardata, 25-120 ore dopo l'inizio della somministrazione della chemioterapia.

Una sintesi dei risultati principali di questo studio è riportata nella tabella 5 seguente.

Tabella 5: Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia con antraciclina e ciclofosfamide che ha risposto al trattamento, per gruppo e fase di trattamento - ciclo 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	valore-p*
Endpoint primario			
Risposta completa			
Fase ritardata†	76,9	69,5	0,001
Endpoint secondari maggiori			
Risposta completa			
Fase acuta‡	88,4	85,0	0,047
Fase complessiva§	74,3	66,6	0,001
Assenza di emesi			
Fase acuta	90,9	87,3	0,025
Fase ritardata	81,8	75,6	0,004
Fase complessiva	79,8	72,1	< 0,001

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	valore-p*
Assenza di nausea significativa			
Fase acuta	87,3	87,9	N.S.
Fase ritardata	76,9	71,3	0,014
Fase complessiva	74,6	69,1	0,020

* valore p derivato dal test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per fascia d'età e regione.
‡Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.
†Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.
§Complessiva: da 0 a 120 ore dopo il regime con antraciclina e ciclofosfamide.

I pazienti hanno continuato la fase di estensione con cicli multipli per un massimo di 7 ulteriori cicli di chemioterapia. L'attività antiemetica di Akynzeo è stata mantenuta nel corso di tutti i cicli ripetuti per i pazienti che hanno continuato il trattamento in ciascuno dei cicli multipli.
L'impatto della nausea e del vomito sulla vita quotidiana dei pazienti è stato valutato mediante il Functional Living Index–Emesis (FLIE). La percentuale di pazienti con "complessivamente nessun impatto sulla vita quotidiana" è stata del 6,3% più elevata (valore p = 0,005) nel gruppo Akynzeo (78,5%), rispetto al gruppo palonosetron (72,1%).

Studio di sicurezza di cicli multipli in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena o chemioterapia moderatamente emetogena
In uno studio separato, 413 pazienti in totale sottoposti a cicli iniziali e ripetuti di chemioterapia (comprendente regimi a base di carboplatino, cisplatino, oxaliplatino e doxorubicina) sono stati randomizzati a ricevere Akynzeo (n = 309) o aprepitant e palonosetron (n = 104). La sicurezza e l'efficacia sono state mantenute per tutti i cicli.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Akynzeo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia, come da decisione del piano d'investigazione pediatrica (*Paediatric investigation plan*, PIP) nell'indicazione autorizzata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Netupitant
Non sono disponibili dati sulla biodisponibilità assoluta di netupitant nell'uomo; sulla base dei dati derivanti da due studi con netupitant per via endovenosa, si stima che la biodisponibilità nell'uomo sia superiore al 60%.
In studi con dose singola orale, netupitant è risultato misurabile nel plasma in un arco di tempo tra 15 minuti e 3 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche hanno seguito un processo di assorbimento di primo ordine, raggiungendo la C_{max} in circa 5 ore. Vi è stato un aumento più che proporzionale dei parametri di C_{max} e AUC per dosi da 10 mg a 300 mg.
In 82 soggetti sani trattati con una dose orale singola di netupitant 300 mg, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di netupitant è stata di 486 ± 268 ng/mL (media ± DS) e il tempo mediano alla concentrazione massima (T_{max}) è stato di 5,25 ore, mentre l'AUC è stata pari a 15032 ± 6858 h.ng/mL. In un'analisi combinata, le donne hanno avuto un'esposizione a netupitant più elevata rispetto agli uomini; vi è stato un aumento di 1,31 volte della C_{max}, un aumento di 1,02 volte dell'AUC e di 1,36 volte dell'emivita.

L'$AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di netupitant sono aumentate rispettivamente di 1,1 e 1,2 volte dopo un pasto ad alto contenuto di grassi.

Fosnetupitant

Dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo come infusione di 30 minuti in soggetti sani e pazienti oncologici, fosnetupitant ha raggiunto la C_{max} al termine dell'infusione, con un'emivita terminale apparente inferiore a 1 ora. Entro 30 minuti dal completamento dell'infusione, la concentrazione di fosnetupitant è scesa a meno dell'1% della C_{max}. I parametri farmacocinetici di netupitant e palonosetron sono risultati simili a quelli osservati dopo la somministrazione di Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide.

Tabella 6: Parametri farmacocinetici (media e CV%) dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo concentrato per soluzione per infusione su volontari sani (VS) e pazienti oncologici

		Fosnetupitant	**Netupitant**	**Palonosetron[2]**
C_{max} (ng/mL)	VS	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pazienti	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}[1] (h)	VS	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Pazienti	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/mL)	VS	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Pazienti	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	VS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pazienti	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

[1] mediana (min-max); [2] bolo e.v. in VS

La C_{max} e l'AUC di fosnetupitant sono risultate inferiori nei pazienti rispetto ai soggetti sani, sebbene le esposizioni sistemiche a netupitant fossero paragonabili.

Nei soggetti sani, si è osservato un aumento dose-proporzionale dell'esposizione sistemica a fosnetupitant, con un aumento della dose di fosnetupitant da 17,6 a 353 mg.

Palonosetron

Dopo la somministrazione orale, palonosetron è ben assorbito, con una biodisponibilità assoluta fino al 97%. Dopo dosi orali singole utilizzando una soluzione tamponata, le concentrazioni massime (C_{max}) medie e l'area sotto la curva concentrazione/tempo ($AUC0_{0-\infty}$) sono state proporzionali alla dose, nel range di dose da 3,0 a 80 mcg/kg in soggetti sani.
In 36 soggetti sani di sesso maschile e femminile, trattati con una dose orale singola di 0,5 mg di palonosetron, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è stata di 0,81 ± 1,66 ng/mL (media ± DS) e il tempo alla concentrazione massima (T_{max}) è stato di 5,1 ± 1,7 ore. Nei soggetti di sesso femminile (n = 18), l'AUC media è stata del 35% più elevata, mentre la C_{max} media è risultata del 26% superiore rispetto ai soggetti di sesso maschile (n = 18). In 12 pazienti oncologici, trattati con una dose orale singola di palonosetron 0,5 mg un'ora prima della chemioterapia, la C_{max} è stata di 0,93 ± 0,34 ng/mL, mentre il T_{max} è stato di 5,1 ± 5,9 ore. L'AUC è stata del 30% più elevata nei pazienti oncologici rispetto ai soggetti sani. Un pasto ad elevato contenuto di grassi non ha influito sulla C_{max} e sull'AUC del palonosetron orale.

Distribuzione

Netupitant

Dopo una dose orale singola di 300 mg in pazienti oncologici, la distribuzione di netupitant è stata caratterizzata da un modello bicompartimentale, con una clearance sistemica mediana stimata di 20,5 L/h e un grande volume di distribuzione nel compartimento centrale (486 L). Il legame di netupitant e dei suoi principali metaboliti, M1 e M3, alle proteine plasmatiche umane è > 99% a concentrazioni comprese tra 10 e 1500 ng/mL. Il terzo metabolita, M2, si lega per > 97% alle proteine plasmatiche.

Fosnetupitant
Il volume di distribuzione (Vd) medio ± DS di fosnetupitant in soggetti sani e nei pazienti è stato rispettivamente 124 ± 76 L e 296 ±535 L. Il legame alle proteine plasmatiche umane di fosnetupitant è stato del 92% a 1 micromole e del 95% a 10 micromole. La frazione libera era compresa nell'intervallo dal 5 all'8%.

Palonosetron
Palonosetron ha un volume di distribuzione di circa 8,3 ± 2,5 L/kg. Palonosetron si lega per circa il 62% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Netupitant
Tre metaboliti sono stati rilevati nel plasma umano, a dosi orali di netupitant di 30 mg e oltre (il derivato desmetile, M1; il derivato N-ossido, M2; il derivato OH-metile, M3). Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno suggerito un coinvolgimento di CYP3A4 e, in misura minore, di CYP2D6 e CYP2C9 nel metabolismo di netupitant. Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 300 mg di netupitant, i rapporti medi netupitant plasmatico/radioattività plasmatica erano compresi tra 0,13 e 0,49, nell'arco di 96 ore dopo la somministrazione. I rapporti erano tempo-dipendenti, con una graduale riduzione dei valori oltre le 24 ore dalla somministrazione, a indicazione di un rapido metabolismo di netupitant. La C_{max} media era pari a circa l'11%, il 47% e il 16% del composto progenitore rispettivamente per M1, M2 e M3; M2 presentava l'AUC più bassa rispetto al composto progenitore (14%), mentre l'AUC di M1 e M3 era pari rispettivamente al 29% e al 33% circa del composto progenitore. I metaboliti M1, M2 e M3 si sono tutti dimostrati farmacologicamente attivi in un modello farmacodinamico animale, dove M3 è risultato il più potente e M2 il meno attivo.

Fosnetupitant
In vivo fosnetupitant viene convertito rapidamente in netupitant per idrolisi metabolica. Nei pazienti trattati con Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione per via endovenosa, l'esposizione a netupitant era pari a 17 volte l'esposizione a fosnetupitant, come determinato dal rapporto tra le rispettive AUC. I metaboliti di netupitant M1, M2 e M3 sono stati rapidamente generati da netupitant rilasciato. Nei pazienti, l'esposizione ai metaboliti M1, M2 e M3 era pari rispettivamente al 32%, 21% e 28% dell'esposizione a netupitant, come determinato dal rapporto tra le rispettive AUC. Il t_{max} mediano per M1, M2 e M3 è stato rispettivamente di 12, 2 e 12 ore.

Palonosetron
Palonosetron viene eliminato per diverse vie e circa il 50% viene metabolizzato a formare due metaboliti primari: N-ossido-palonosetron e 6-S-idrossi-palonosetron. Questi metaboliti hanno ciascuno meno dell'1% dell'attività antagonista sul recettore 5-HT_3 di palonosetron. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno suggerito un coinvolgimento di CYP2D6 e, in misura minore, di CYP3A4 e CYP1A2 nel metabolismo di palonosetron. Tuttavia, i parametri farmacocinetici clinici non differiscono in misura significativa tra metabolizzatori lenti e rapidi dei substrati del CYP2D6.

Eliminazione

Netupitant
Dopo la somministrazione di una dose singola di Akynzeo, netupitant viene eliminato dall'organismo in modo multi-esponenziale, con un'emivita di eliminazione apparente media di 88 ore nei pazienti oncologici.
La clearance renale non è una via di eliminazione significativa per le entità correlate a netupitant. La frazione media di una dose orale di netupitant escreta immodificata nelle urine è inferiore all'1%; in totale, il 3,95% e il 70,7% della dose radioattiva sono stati recuperati rispettivamente nelle urine e nelle feci.
Circa metà della radioattività somministrata per via orale come [14C]-netupitant è stata recuperata nelle urine e nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Si stima che l'eliminazione attraverso le due vie sia completa entro il Giorno 29-30 post-somministrazione.

Fosnetupitant
Dopo la somministrazione endovenosa di Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione, le concentrazioni plasmatiche di fosnetupitant sono diminuite secondo un profilo biesponenziale. Trenta minuti dopo il termine dell'infusione, la concentrazione plasmatica media di fosnetupitant era inferiore all'1% della C_{max}.

Palonosetron
Dopo la somministrazione di una dose orale singola di 0,75 mg di [14C]-palonosetron a sei soggetti sani, dall'85% al 93% della radioattività totale è stato escreto nelle urine, mentre dal 5% all'8% è stato eliminato nelle feci. La quantità di palonosetron immodificato escreto nelle urine ha rappresentato circa il 40% della dose somministrata. In soggetti sani trattati con palonosetron capsule 0,5 mg, l'emivita di eliminazione terminale (t½) di palonosetron è stata di 37 ± 12 ore (media ± DS) e nei pazienti oncologici la t½ è stata di 48 ± 19 ore. Dopo una dose singola di circa 0,75 mg di palonosetron per via endovenosa, la clearance totale corporea di palonosetron nei soggetti sani è stata di 160 ± 35 mL/h/kg (media ± DS), mentre la clearance renale è stata di 66,5 ± 18,2 mL/h/kg.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Netupitant
Le concentrazioni massime e l'esposizione totale a netupitant sono aumentate nei soggetti con lieve (n = 8), moderata (n = 8) e severa (n = 2) compromissione epatica, rispetto ai soggetti sani abbinati, anche se si è riscontrata una marcata variabilità individuale sia nei soggetti con compromissione epatica sia nei soggetti sani. L'esposizione a netupitant (C_{max}, AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) in confronto con i soggetti sani abbinati è stata più elevata rispettivamente dell'11%, del 28% e del 19% nei soggetti con lieve compromissione epatica e del 70%, 88% e 143% nei soggetti con moderata compromissione epatica. Pertanto, non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. I dati disponibili in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh ≥ 9) sono limitati.

Palonosetron
La compromissione epatica non influisce significativamente sulla clearance totale corporea di palonosetron rispetto ai soggetti sani. Anche se l'emivita terminale di eliminazione e l'esposizione sistemica media di palonosetron risultano aumentate nei soggetti con compromissione epatica severa, ciò non richiede una riduzione della dose.

Compromissione renale

Netupitant
Non sono stati eseguiti studi specifici per valutare l'uso di netupitant in pazienti con compromissione renale. Nello studio ADME, meno del 5% di tutto il materiale correlato a netupitant è stato escreto nelle urine e meno dell'1% della dose di netupitant è stato eliminato immodificato nelle urine; pertanto, l'accumulo di netupitant o dei metaboliti dopo una dose singola risulterebbe trascurabile. Inoltre, lo studio di farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato correlazioni tra i parametri di farmacocinetica di netupitant e i marcatori di disfunzione renale.

Palonosetron
Una compromissione renale da lieve a moderata non influisce in misura significativa sui parametri farmacocinetici di palonosetron. L'esposizione sistemica totale a palonosetron per via endovenosa è aumentata di circa il 28% nei pazienti con compromissione severa, rispetto ai soggetti sani. In uno studio di farmacocinetica di popolazione, i pazienti con ridotta clearance della creatinina (CL_{CR}) avevano anche una ridotta clearance di palonosetron; tuttavia, questa riduzione non porterebbe a una variazione significativa dell'esposizione a palonosetron.

Pertanto, Akynzeo può essere somministrato senza aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

Netupitant e palonosetron non sono stati valutati in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Palonosetron

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Gli studi preclinici indicano che palonosetron può bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione, solo a concentrazioni molto elevate. Nel ratto, la degenerazione dell'epitelio seminifero è stata associata a palonosetron in seguito a uno studio di tossicità a dosi ripetute orali, della durata di un mese. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Sono disponibili solo dati limitati ottenuti da studi sugli animali riguardanti il passaggio transplacentare (vedere paragrafo 4.6). Palonosetron non è mutageno. Dosi elevate di palonosetron (in cui ciascuna dose produce almeno 15 volte l'esposizione terapeutica umana) applicate giornalmente per due anni hanno causato un aumento del tasso di tumori epatici, neoplasie endocrine (in tiroide, ipofisi, pancreas, midollare del surrene) e tumori cutanei nei ratti, ma non nei topi. I meccanismi di base non sono pienamente compresi, ma date le dosi elevate impiegate e dal momento che il medicinale è destinato all'applicazione singola nell'uomo, questi risultati non sono ritenuti di rilevanza clinica.

Netupitant e associazione con palonosetron

Negli studi preclinici di sicurezza farmacologica e tossicità a dose singola e a dosi ripetute sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Fosfolipidosi (macrofagi schiumosi) è stata osservata con netupitant, dopo la somministrazione ripetuta nei ratti e nei cani. Gli effetti sono risultati reversibili o parzialmente reversibili dopo il periodo di recupero. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Gli studi preclinici indicano che netupitant e i suoi metaboliti e l'associazione con palonosetron possono bloccare i canali ionici coinvolti nella depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolari e prolungare la durata del potenziale d'azione, solo a concentrazioni molto elevate. Gli studi di riproduzione condotti negli animali con netupitant non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Un aumento dell'incidenza di anomalie posizionali fetali degli arti e delle zampe, fusione delle sternebre e agenesia del lobo polmonare accessorio è stato osservato dopo la somministrazione giornaliera di netupitant in conigli, a una dose di 10 mg/kg/die e superiore, durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio pilota per la determinazione della dose condotto nel coniglio, palatoschisi, microftalmia e afachia sono state osservate in quattro feti di un'unica figliata, nel gruppo trattato con 30 mg/kg/die. Non è nota la rilevanza di questi risultati per gli esseri umani. Non sono disponibili dati ottenuti da studi sugli animali con netupitant riguardanti il passaggio transplacentare e l'allattamento. Netupitant non è mutageno.

Fosnetupitant

La somministrazione endovenosa giornaliera di fosnetupitant nei ratti (3 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia) durante il periodo dell'organogenesi ha provocato un ritardo dell'ossificazione del pube. Nessun effetto sullo sviluppo embriofetale è stato osservato con la somministrazione giornaliera di una dose fino a 13 mg/kg di fosnetupitant nei ratti (2 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia). A causa dei dati limitati riguardo all'esposizione sistemica a fosnetupitant nelle femmine di ratto gravide, non è possibile fornire un confronto basato sull'AUC dell'esposizione a fosnetupitant nei ratti e nell'uomo. Un aumento dei riassorbimenti è stato osservato con la somministrazione endovenosa giornaliera di fosnetupitant a una dose di 6 mg/kg/die e superiore nei conigli (9 volte l'AUC umana per fosnetupitant e 0,4 volte l'AUC

umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia) durante il periodo dell'organogenesi. Nessun effetto è stato osservato nei conigli a una dose di 3 mg/kg/die (5,4 volte l'AUC umana per fosnetupitant e 0,4 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia). La somministrazione endovenosa giornaliera di 39 mg/kg di fosnetupitant nei ratti (3 volte l'AUC per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia), durante l'organogenesi e fino all'allattamento, ha prodotto una riduzione del peso corporeo nella prole alla nascita e fino alla maturazione e un ritardo nello sviluppo fisico (distacco del padiglione auricolare, apertura degli occhi e separazione del prepuzio). Questi effetti erano associati a tossicità materna (riduzione dell'aumento ponderale e del consumo alimentare). Nessun effetto si è verificato nella prole o nelle madri a una dose di 13 mg/kg/die (2 volte l'AUC umana per netupitant alla dose singola raccomandata da somministrare con ogni ciclo di chemioterapia).

Associazione fosnetupitant-palonosetron

Somministrazione endovenosa ed endoarteriosa nei conigli: per i segni clinici, è stato osservato eritema da molto lieve a lieve. Nessuna alterazione è stata osservata all'esame microscopico. Somministrazione paravenosa (via clinica involontaria/errata applicazione) nei conigli: per i segni clinici, sono stati osservati eritema da molto lieve a lieve ed edema molto lieve. All'esame microscopico sono state riferite infiammazione cronica (da lieve a moderata) e iperplasia epidermica (da minima a lieve) del derma.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Disodio edetato (E 386)
Sodio idrossido (E 524) (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (E 507) (1 M per l'aggiustamento del pH)
Acqua

6.2 Incompatibilità

Akynzeo concentrato per soluzione per infusione è incompatibile con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es. Ca^{2+}, Mg^{2+}), incluse le soluzioni di Hartmann e Ringer lattato.

Akynzeo concentrato per soluzione per infusione non deve essere infuso contemporaneamente né miscelato con altre sostanze endovenose, additivi o medicinali, a meno che non sia stata dimostrata la compatibilità. In caso di utilizzo della stessa linea endovenosa per l'infusione in sequenza di medicinali diversi, la linea deve essere lavata prima e dopo l'infusione di Akynzeo con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Conservare la soluzione diluita a temperatura inferiore a 25 °C.

La stabilità chimica, fisica e microbiologica in uso dopo la diluizione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C).
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro monodose da 20 mL, con tappi di gomma da 20 mm e capsule di chiusura di alluminio da 20 mm.
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Akynzeo deve essere diluito prima della somministrazione.

Preparazione di Akynzeo

Fase 1	Preparare con tecnica asettica un flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5% o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
Fase 2	Aspirare con tecnica asettica l'intero volume di concentrato dal flaconcino di Akynzeo e trasferirlo nel flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5%, o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per ottenere un volume totale di 50 mL.
Fase 3	Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione diluita finale per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Eliminare il flaconcino o la sacca se si osservano particelle e/o alterazione del colore.

Akynzeo non deve essere diluito o miscelato con soluzioni per cui non sia stata stabilita la compatibilità fisica e chimica (vedere paragrafo 6.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 9 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide
netupitant/palonosetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 300 mg di netupitant e 0,5 mg di palonosetron (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio e sorbitolo (E 420). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

1 capsula rigida
4 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/001 1 capsula rigida
EU/1/15/1001/002 4x1 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

akynzeo

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide
netupitant/palonosetron

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
fosnetupitant/palonosetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant (come cloruro cloridrato), che corrispondono a 197,5 mg di netupitant, e 0,25 mg di palonosetron (come cloridrato).

Dopo la ricostituzione e la diluizione, 1 mL di soluzione contiene 4,7 mg di fosnetupitant, che corrisponde a 3,95 mg di netupitant, e 0,005 mg di palonosetron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche mannitolo, disodio edetato, sodio idrossido e acido cloridrico.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la ricostituzione e la diluizione: 24 ore a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
fosnetupitant/palonosetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant (come cloruro cloridrato), che corrispondono a 197,5 mg di netupitant, e 0,25 mg di palonosetron (come cloridrato).

Dopo la ricostituzione e la diluizione, 1 mL di soluzione contiene 4,7 mg di fosnetupitant, che corrisponde a 3,95 mg di netupitant, e 0,005 mg di palonosetron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche mannitolo, disodio edetato, sodio idrossido e acido cloridrico.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la ricostituzione e la diluizione: 24 ore a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione
fosnetupitant/palonosetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 20 mLcontiene 235 mg di fosnetupitant (come cloruro cloridrato), che corrispondono a 197,5 mg di netupitant, e 0,25 mg di palonosetron (come cloridrato).
Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 11,75 mg di fosnetupitant, che corrispondono a 9,87 mg di netupitant, e 0,0125 mg di palonosetron.

Dopo la diluizione, 1 mL di soluzione contiene 4,7 mg di fosnetupitant, che corrisponde a 3,95 mg di netupitant, e 0,005 mg di palonosetron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche mannitolo, disodio edetato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione: 24 ore a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione
fosnetupitant/palonosetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 20 mL contiene 235 mg di fosnetupitant (come cloruro cloridrato), che corrispondono a 197,5 mg di netupitant, e 0,25 mg di palonosetron (come cloridrato).
Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 11,75 mg di fosnetupitant, che corrispondono a 9,87 mg di netupitant, e 0,0125 mg di palonosetron.

Dopo la diluizione, 1 mL di soluzione contiene 4,7 mg di fosnetupitant, che corrisponde a 3,95 mg di netupitant, e 0,005 mg di palonosetron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche mannitolo, disodio edetato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione: 24 ore a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1001/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule rigide
netupitant/palonosetron

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Akynzeo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Akynzeo
3. Come prendere Akynzeo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Akynzeo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Akynzeo e a cosa serve

Cos'è Akynzeo
Akynzeo contiene due medicinali ("principi attivi"), chiamati:
- netupitant
- palonosetron.

A cosa serve Akynzeo
Akynzeo è usato per aiutare a prevenire la nausea o il vomito in adulti affetti da tumori sottoposti a trattamento oncologico, chiamato "chemioterapia".

Come agisce Akynzeo
I medicinali usati per la chemioterapia possono indurre l'organismo a rilasciare sostanze chiamate serotonina e sostanza P. Questo stimola il centro del vomito situato nel cervello, provocando la nausea o il vomito. I medicinali contenuti in Akynzeo si legano ai recettori del sistema nervoso attraverso i quali agiscono la serotonina e la sostanza P: netupitant (un antagonista dei recettori NK_1) blocca i recettori per la sostanza P, mentre palonosetron (un antagonista dei recettori $5\text{-}HT_3$) blocca alcuni recettori per la serotonina. Bloccando l'azione della sostanza P e della serotonina in questo modo, i medicinali aiutano a prevenire lo stimolo del centro del vomito e la nausea e il vomito che ne conseguono.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Akynzeo

Non prenda Akynzeo
- se è allergico a netupitant o palonosetron o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale
- se è in corso una gravidanza.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Akynzeo:
- se ha problemi al fegato
- se ha un blocco nell'intestino o ha sofferto di stitichezza in passato
- se lei o uno dei suoi parenti stretti ha avuto in passato un problema al cuore chiamato "prolungamento dell'intervallo QT"
- se ha qualsiasi altro problema al cuore
- se le è stato diagnosticato uno squilibrio dei minerali nel sangue, come potassio e magnesio, che non è stato corretto.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Akynzeo.

Bambini e adolescenti
Akynzeo non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Akynzeo
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- medicinali per la depressione o l'ansia, chiamati SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), quali fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram
- medicinali per la depressione o l'ansia, chiamati SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina), quali venlafaxina o duloxetina.

Inoltre, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché può essere necessario che il medico modifichi la dose di questi altri medicinali:
- medicinali che possono causare un battito cardiaco irregolare, quali amiodarone, nicardipina, chinidina, moxifloxacina, aloperidolo, clorpromazina, quetiapina, tioridazina o domperidone
- medicinali con un indice terapeutico ristretto metabolizzati principalmente dal CYP3A4, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil o chinidina
- alcuni medicinali chemioterapici, quali docetaxel o etoposide
- eritromicina, per il trattamento delle infezioni batteriche
- midazolam, un sedativo usato per il trattamento dell'ansia
- desametasone, che può essere usato per il trattamento della nausea e del vomito
- ketoconazolo, per il trattamento della sindrome di Cushing
- rifampicina, per il trattamento della tubercolosi (TB) e di altre infezioni.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Akynzeo.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non prenda Akynzeo se è in corso una gravidanza o se è una donna in età fertile che non usa misure contraccettive.

Non allatti con latte materno se sta assumendo Akynzeo, perché non è noto se il medicinale passi nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dopo avere preso Akynzeo può avvertire capogiri o stanchezza. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

Akynzeo contiene saccarosio, sorbitolo (E 420), sodio e può contenere tracce di soia.
Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 7 mg di sorbitolo (E 420) in ogni capsula rigida.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Può contenere tracce di lecitina, che è derivata dalla soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

3. Come prendere Akynzeo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Dose da assumere
- La dose raccomandata è una capsula (ogni capsula contiene 300 mg di netupitant e 0,5 mg di palonosetron).
- Prenda la capsula circa 1 ora prima di iniziare il ciclo di chemioterapia.
- Può prendere Akynzeo con o senza cibo.

Akynzeo viene assunto prima della chemioterapia, per prevenire lo sviluppo di nausea e vomito. Non prenda Akynzeo nei giorni successivi alla chemioterapia, a meno che non stia per sottoporsi a un altro ciclo di chemioterapia.

Se prende più Akynzeo di quanto deve
La dose abituale è 1 capsula. Se pensa di avere preso più medicinale di quanto deve, informi immediatamente il medico. I sintomi di sovradosaggio possono comprendere mal di testa, capogiro, stitichezza, ansia, palpitazioni, umore euforico e dolore alle gambe.

Se dimentica di prendere Akynzeo
Se pensa di avere dimenticato di prendere la dose, informi immediatamente il medico.

Se interrompe il trattamento con Akynzeo
Akynzeo viene assunto per aiutare a prevenire la nausea e il vomito quando si sottopone a chemioterapia. Se non desidera prendere Akynzeo, ne discuta con il medico. Se decide di non prendere Akynzeo (o un altro medicinale simile), è probabile che la chemioterapia le provochi nausea e vomito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Smetta di prendere Akynzeo e informi immediatamente il medico se nota il seguente effetto indesiderato grave – può essere necessario un trattamento medico urgente:

Molto raro: può riguardare fino a 1 persona su 10.000

- grave reazione allergica; i segni comprendono orticaria, eruzione cutanea, prurito, difficoltà di respirazione o deglutizione, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra, della lingua o della gola e a volte un calo della pressione sanguigna.

Altri effetti indesiderati
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- stitichezza
- sensazione di stanchezza.

Non comune: (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- perdita dei capelli
- mancanza di energia (sensazione di debolezza)
- diminuzione dell'appetito
- pressione sanguigna alta
- eruzione pruriginosa in rilievo sulla cute (orticaria)
- problemi ai muscoli del cuore (cardiomiopatia)
- sensazione di giramento (vertigine), sensazione di capogiro o difficoltà a dormire (insonnia)
- problemi allo stomaco, tra cui fastidio allo stomaco, sensazione di gonfiore addominale, nausea, dolore, indigestione, singhiozzo, flatulenza o diarrea
- alti livelli di alcuni enzimi, incluse fosfatasi alcalina nel sangue e transaminasi nel fegato (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di creatinina, che misura la funzione renale (evidenziati nelle analisi del sangue)
- problemi all'ECG (elettrocardiogramma) (chiamati "prolungamento dell'intervallo QT e PR", "disturbo di conduzione", "tachicardia" e "blocco atrioventricolare di primo grado")
- bassi livelli di "neutrofili", un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alto livello di globuli bianchi (evidenziato nelle analisi del sangue).

Raro: (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- mal di schiena, dolore alle articolazioni
- sensazione di calore, arrossamento del viso o di altre aree della pelle (sensazione di arrossamento)
- eruzione cutanea accompagnata da prurito
- sensazione di sonnolenza
- problemi del sonno
- ronzio nelle orecchie
- vomito
- pressione sanguigna bassa
- dolore al torace (non correlato al cuore)
- intorpidimento, vista offuscata
- improvviso crollo nervoso, cambio dell'umore
- infezione e infiammazione della vescica (cistite)
- emorroidi
- congiuntivite (un tipo di infiammazione dell'occhio)
- basso livello di potassio (evidenziato nelle analisi del sangue)
- modificazioni (o disturbi) del ritmo del cuore
- disturbo della valvola del cuore (insufficienza della valvola mitralica)
- lingua patinata, difficoltà a deglutire, bocca secca, eruttazione, gusto anomalo dopo l'assunzione del medicinale
- diminuzione del flusso sanguigno al muscolo del cuore (ischemia miocardica)

- alti livelli della creatinfosfochinasi/creatinfosfochinasi MB, che indica un'improvvisa diminuzione del flusso sanguigno al muscolo del cuore (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di troponina, che indicano una disfunzione del muscolo del cuore (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di bilirubina, un pigmento, che indicano una disfunzione del fegato (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di mioglobina, che indicano un danno muscolare (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di azotemia, che indicano una disfunzione dei reni (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alto livello di "linfociti", un tipo di globuli bianchi che aiuta l'organismo a combattere le malattie (evidenziato nelle analisi del sangue)
- basso livello di globuli bianchi (evidenziato nelle analisi del sangue)
- problemi all'ECG (elettrocardiogramma) (chiamati "sottoslivellamento del segmento ST", "segmento ST-T anormale", "blocco di branca destra/sinistra" e "blocco atrioventricolare di secondo grado")

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Akynzeo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Akynzeo
- I principi attivi sono palonosetron e netupitant. Ogni capsula rigida contiene tre compresse (300 mg di netupitant) e una capsula molle (palonosetron cloridrato equivalente a 0,5 mg di palonosetron).
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina (E 460), sucresteri dell'acido laurico, povidone K-30, croscarmellosa sodica, silice colloidale idrata, sodio stearil fumarato, magnesio stearato, glicerolo mono-caprilocaprato (tipo I), glicerolo, poligliceril oleato, acqua depurata, butilidrossianisolo (E 320), gelatina, sorbitolo (E 420), 1,4 sorbitano, biossido di titanio (E 171), gomma lacca (parzialmente esterificata), ossido di ferro giallo, rosso e nero (E 172), propilenglicole (E 1520).

Questo medicinale contiene saccarosio, sorbitolo (E 420), sodio e può contenere soia; vedere paragrafo 2 per maggiori informazioni.

Descrizione dell'aspetto di Akynzeo e contenuto della confezione
Le capsule rigide sono opache, con corpo bianco e testa color caramello, con "HE1" impresso sul corpo. Confezione contenente 1 capsula in un blister di alluminio 4 x 1 capsule rigide in blister in alluminio divisibili per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Italia
Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 398 36600

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Akynzeo 235 mg/0,25 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
fosnetupitant/palonosetron

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Akynzeo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Akynzeo
3. Come viene somministrato Akynzeo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Akynzeo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Akynzeo e a cosa serve

Cos'è Akynzeo
Akynzeo contiene due medicinali ("principi attivi"), chiamati:
- fosnetupitant
- palonosetron.

A cosa serve Akynzeo
Akynzeo è usato per aiutare a prevenire la nausea o il vomito in adulti affetti da tumori sottoposti a trattamento oncologico, chiamato "chemioterapia".

Come agisce Akynzeo
I medicinali usati per la chemioterapia possono indurre l'organismo a rilasciare sostanze chiamate serotonina e sostanza P. Questo stimola il centro del vomito situato nel cervello, provocando la nausea o il vomito. I medicinali contenuti in Akynzeo si legano ai recettori del sistema nervoso attraverso i quali agiscono la serotonina e la sostanza P: fosnetupitant, che viene convertito in netupitant (un antagonista dei recettori NK_1) nell'organismo, blocca i recettori per la sostanza P, mentre palonosetron (un antagonista dei recettori $5\text{-}HT_3$) blocca alcuni recettori per la serotonina. Bloccando l'azione della sostanza P e della serotonina in questo modo, i medicinali aiutano a prevenire lo stimolo del centro del vomito e la nausea e il vomito che ne conseguono.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Akynzeo

Non deve ricevere Akynzeo
- se è allergico a fosnetupitant, netupitant o palonosetron o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere questo medicinale
- se è in corso una gravidanza.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Akynzeo:
- se ha problemi al fegato
- se ha un blocco all'intestino o ha sofferto di stitichezza in passato

- se lei o uno dei suoi parenti stretti ha avuto in passato un problema al cuore chiamato "prolungamento dell'intervallo QT"
- se ha qualsiasi altro problema al cuore
- se le è stato diagnosticato uno squilibrio dei minerali nel sangue, come potassio e magnesio, che non è stato corretto.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere Akynzeo.

Bambini e adolescenti
Akynzeo non deve essere somministrato a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Akynzeo
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- medicinali per la depressione o l'ansia, chiamati SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), quali fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram
- medicinali per la depressione o l'ansia, chiamati SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina), quali venlafaxina o duloxetina.

Inoltre, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché può essere necessario che il medico modifichi la dose di questi altri medicinali:
- medicinali che possono causare un battito cardiaco irregolare, quali amiodarone, nicardipina, chinidina, moxifloxacina, aloperidolo, clorpromazina, quetiapina, tioridazina o domperidone
- medicinali con un indice terapeutico ristretto metabolizzati principalmente dal CYP3A4, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil o chinidina
- alcuni medicinali chemioterapici, quali docetaxel o etoposide
- eritromicina, per il trattamento delle infezioni batteriche
- midazolam, un sedativo usato per il trattamento dell'ansia
- desametasone, che può essere usato per il trattamento della nausea e del vomito
- ketoconazolo, per il trattamento della sindrome di Cushing
- rifampicina, per il trattamento della tubercolosi (TB) e di altre infezioni.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere Akynzeo.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Non deve ricevere Akynzeo se è in corso una gravidanza o se è una donna in età fertile che non usa misure contraccettive.

Non allatti con latte materno se sta ricevendo Akynzeo, perché non è noto se il medicinale passi nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dopo avere ricevuto Akynzeo può avvertire capogiri o stanchezza. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

Akynzeo contiene sodio
Questo medicinale contiene 24,8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale all'1,24% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.
Se ricostituita e diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la soluzione finale contiene circa 202 mg di sodio per dose. Questo equivale al 10,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come viene somministrato Akynzeo

La dose raccomandata di Akynzeo è un flaconcino (ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant e 0,25 mg di palonosetron) il Giorno 1 della chemioterapia.
- La polvere viene ricostituita e diluita prima dell'uso.
- Akynzeo viene somministrato da un medico o da un infermiere
- Akynzeo viene somministrato in vena come flebo (infusione endovenosa) circa 30 minuti prima di iniziare il trattamento di chemioterapia.

Il medico le chiederà di prendere altri medicinali, incluso un corticosteroide (come desametasone) per prevenire la nausea e il vomito. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Akynzeo
Akynzeo viene somministrato per aiutare a prevenire la nausea e il vomito quando si sottopone a chemioterapia. Se non desidera ricevere Akynzeo, ne discuta con il medico. Se decide di non ricevere Akynzeo (o un altro medicinale simile), è probabile che la chemioterapia le provochi nausea e vomito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Smetta di ricevere Akynzeo e informi immediatamente il medico se nota il seguente effetto indesiderato grave – può essere necessario un trattamento medico urgente:

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000)
- grave reazione allergica; i segni comprendono orticaria, eruzione cutanea, prurito, difficoltà di respirazione o deglutizione, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra, della lingua o della gola e a volte un calo della pressione sanguigna.

Altri effetti indesiderati
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)
- mal di testa
- stitichezza
- sensazione di stanchezza.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)
- perdita dei capelli
- mancanza di energia (sensazione di debolezza)
- diminuzione dell'appetito

- pressione sanguigna alta
- eruzione pruriginosa in rilievo sulla cute (orticaria)
- problemi ai muscoli del cuore (cardiomiopatia)
- sensazione di giramento (vertigine), sensazione di capogiro o difficoltà a dormire (insonnia)
- problemi allo stomaco, tra cui fastidio allo stomaco, sensazione di gonfiore addominale, nausea, dolore, indigestione, singhiozzo, flatulenza o diarrea
- alti livelli di alcuni enzimi, incluse fosfatasi alcalina nel sangue e transaminasi nel fegato (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di creatinina, che misura la funzione renale (evidenziati nelle analisi del sangue)
- problemi all'ECG (elettrocardiogramma) (chiamati "prolungamento dell'intervallo QT e PR", "disturbo di conduzione", "tachicardia" e "blocco atrioventricolare di primo grado")
- bassi livelli di "neutrofili", un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alto livello di globuli bianchi (evidenziato nelle analisi del sangue).

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- mal di schiena, dolore alle articolazioni
- sensazione di calore, arrossamento del viso o di altre aree della pelle (sensazione di arrossamento)
- eruzione cutanea accompagnata da prurito
- sensazione di sonnolenza
- problemi del sonno
- ronzio nelle orecchie
- vomito
- pressione sanguigna bassa
- dolore al torace (non correlato al cuore)
- intorpidimento, vista offuscata
- improvviso crollo nervoso, cambio dell'umore
- infezione e infiammazione della vescica (cistite)
- emorroidi
- congiuntivite (un tipo di infiammazione dell'occhio)
- basso livello di potassio (evidenziato nelle analisi del sangue)
- modificazioni (o disturbi) del ritmo del cuore
- disturbo della valvola del cuore (insufficienza della valvola mitralica)
- lingua patinata, difficoltà a deglutire, bocca secca, eruttazione, gusto anomalo dopo l'assunzione del medicinale
- diminuzione del flusso sanguigno al muscolo del cuore (ischemia miocardica)
- alti livelli della creatinfosfochinasi/creatinfosfochinasi MB, che indica un'improvvisa diminuzione del flusso sanguigno al muscolo del cuore (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di troponina, che indicano una disfunzione del muscolo del cuore (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di bilirubina, un pigmento, che indicano una disfunzione del fegato (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di mioglobina, che indicano un danno muscolare (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di azotemia, che indicano una disfunzione dei reni (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alto livello di "linfociti", un tipo di globuli bianchi che aiuta l'organismo a combattere le malattie (evidenziato nelle analisi del sangue)
- basso livello di globuli bianchi (evidenziato nelle analisi del sangue)
- problemi all'ECG (elettrocardiogramma) (chiamati "sottoslivellamento del segmento ST", "segmento ST-T anormale", "blocco di branca destra/sinistra" e "blocco atrioventricolare di secondo grado")

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Akynzeo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Il tempo totale tra la ricostituzione e l'inizio dell'infusione non deve essere superiore a 24 ore. Conservare la soluzione ricostituita e la soluzione diluita finale a temperatura inferiore a 25°C.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Akynzeo
- I principi attivi sono fosnetupitant e palonosetron. Ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant e 0,25 milligrammi di palonosetron.
- Gli altri componenti sono mannitolo, disodio edetato (E 386), sodio idrossido (E 524) e acido cloridrico diluito (E 507) (per l'aggiustamento del pH).

Questo medicinale contiene sodio, per maggiori informazioni vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Akynzeo e contenuto della confezione

Akynzeo polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere liofilizzata sterile, di colore da bianco a biancastro, fornita in una confezione contenente un flaconcino di vetro di tipo I, con tappo di gomma e capsula di chiusura di alluminio. Ogni flaconcino contiene una dose.

Confezione da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:
Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Lietuva
Farma Mondo
Tel: + 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

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
Tlf: + 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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione e la diluizione di AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Preparazione di Akynzeo

Fase 1	Iniettare nel flaconcino con tecnica asettica 20 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5% o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Assicurarsi di aggiungere il solvente lungo la parete del flaconcino, e non a getto, per evitare la formazione di schiuma. Fare roteare lentamente il flaconcino per 3 minuti. La polvere deve essere dissolta prima di diluire la soluzione nella sacca per infusione.
Fase 2	Preparare con tecnica asettica un flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5%, o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
Fase 3	La diluizione deve essere effettuata immediatamente dopo la ricostituzione (secondo la Fase 1). Aspirare con tecnica asettica l'intero volume di soluzione ricostituita dal flaconcino di AKYNZEO e trasferirlo nel flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5%, o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per ottenere un volume totale di 50 mL.
Fase 4	Capovolgere delicatamente il flaconcino o la sacca fino alla dissoluzione completa.
Fase 5	Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione diluita finale per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Eliminare il flaconcino o la sacca se si osservano particelle e/o alterazione del colore.

La soluzione finale ricostituita e diluita è stabile per 24 ore a 25 °C.

Se la soluzione e il contenitore lo consentono, i medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per rilevare la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione.

L'aspetto della soluzione ricostituita è identico a quello del diluente.

Eliminare l'eventuale soluzione residua e i rifiuti derivati. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non deve essere ricostituito o miscelato con soluzioni per cui non sia stata stabilita la compatibilità fisica e chimica (vedere riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 6.2).

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrato per soluzione per infusione
fosnetupitant/palonosetron

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Akynzeo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Akynzeo
3. Come viene somministrato Akynzeo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Akynzeo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Akynzeo e a cosa serve

Cos'è Akynzeo
Akynzeo contiene due medicinali ("principi attivi"), chiamati:
- fosnetupitant
- palonosetron.

A cosa serve Akynzeo
Akynzeo è usato per aiutare a prevenire la nausea o il vomito in adulti affetti da tumori sottoposti a trattamento oncologico, chiamato "chemioterapia".

Come agisce Akynzeo
I medicinali usati per la chemioterapia possono indurre l'organismo a rilasciare sostanze chiamate serotonina e sostanza P. Questo stimola il centro del vomito situato nel cervello, provocando la nausea o il vomito. I medicinali contenuti in Akynzeo si legano ai recettori del sistema nervoso attraverso i quali agiscono la serotonina e la sostanza P: fosnetupitant, che viene convertito in netupitant (un antagonista dei recettori NK_1) nell'organismo, blocca i recettori per la sostanza P, mentre palonosetron (un antagonista dei recettori $5\text{-}HT_3$) blocca alcuni recettori per la serotonina. Bloccando l'azione della sostanza P e della serotonina in questo modo, i medicinali aiutano a prevenire lo stimolo del centro del vomito e la nausea e il vomito che ne conseguono.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Akynzeo

Non deve ricevere Akynzeo
- se è allergico a fosnetupitant, netupitant o palonosetron o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere questo medicinale
- se è in corso una gravidanza.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Akynzeo:
- se ha problemi al fegato
- se ha un blocco all'intestino o ha sofferto di stitichezza in passato

- se lei o uno dei suoi parenti stretti ha avuto in passato un problema al cuore chiamato "prolungamento dell'intervallo QT"
- se ha qualsiasi altro problema al cuore
- se le è stato diagnosticato uno squilibrio dei minerali nel sangue, come potassio e magnesio, che non è stato corretto.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere Akynzeo.

Bambini e adolescenti
Akynzeo non deve essere somministrato a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Akynzeo
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- medicinali per la depressione o l'ansia, chiamati SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), quali fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram
- medicinali per la depressione o l'ansia, chiamati SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina), quali venlafaxina o duloxetina.

Inoltre, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché può essere necessario che il medico modifichi la dose di questi altri medicinali:
- medicinali che possono causare un battito cardiaco irregolare, quali amiodarone, nicardipina, chinidina, moxifloxacina, aloperidolo, clorpromazina, quetiapina, tioridazina o domperidone
- medicinali con un indice terapeutico ristretto metabolizzati principalmente dal CYP3A4, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil o chinidina
- alcuni medicinali chemioterapici, quali docetaxel o etoposide
- eritromicina, per il trattamento delle infezioni batteriche
- midazolam, un sedativo usato per il trattamento dell'ansia
- desametasone, che può essere usato per il trattamento della nausea e del vomito
- ketoconazolo, per il trattamento della sindrome di Cushing
- rifampicina, per il trattamento della tubercolosi (TB) e di altre infezioni.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere Akynzeo.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Non deve ricevere Akynzeo se è in corso una gravidanza o se è una donna in età fertile che non usa misure contraccettive.

Non allatti con latte materno se sta ricevendo Akynzeo, perché non è noto se il medicinale passi nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dopo avere ricevuto Akynzeo può avvertire capogiri o stanchezza. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

Akynzeo contiene sodio
Questo medicinale contiene 24,4 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale all'1,22% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.
Se diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la soluzione finale contiene circa 202 mg di sodio per dose. Questo equivale al 10,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come viene somministrato Akynzeo

La dose raccomandata di Akynzeo è un flaconcino (ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant e 0,25 mg di palonosetron) il Giorno 1 della chemioterapia.
- Il concentrato viene diluito prima dell'uso.
- Akynzeo viene somministrato da un medico o da un infermiere
- Akynzeo viene somministrato in vena come flebo (infusione endovenosa) circa 30 minuti prima di iniziare il trattamento di chemioterapia.

Il medico le chiederà di prendere altri medicinali, incluso un corticosteroide (come desametasone) per prevenire la nausea e il vomito. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Akynzeo
Akynzeo viene somministrato per aiutare a prevenire la nausea e il vomito quando si sottopone a chemioterapia. Se non desidera ricevere Akynzeo, ne discuta con il medico. Se decide di non ricevere Akynzeo (o un altro medicinale simile), è probabile che la chemioterapia le provochi nausea e vomito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Smetta di ricevere Akynzeo e informi immediatamente il medico se nota il seguente effetto indesiderato grave – può essere necessario un trattamento medico urgente:

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000)
- grave reazione allergica; i segni comprendono orticaria, eruzione cutanea, prurito, difficoltà di respirazione o deglutizione, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra, della lingua o della gola e a volte un calo della pressione sanguigna.

Altri effetti indesiderati
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)
- mal di testa
- stitichezza
- sensazione di stanchezza.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)
- perdita dei capelli
- mancanza di energia (sensazione di debolezza)
- diminuzione dell'appetito

- pressione sanguigna alta
- eruzione pruriginosa in rilievo sulla cute (orticaria)
- problemi ai muscoli del cuore (cardiomiopatia)
- sensazione di giramento (vertigine), sensazione di capogiro o difficoltà a dormire (insonnia)
- problemi allo stomaco, tra cui fastidio allo stomaco, sensazione di gonfiore addominale, nausea, dolore, indigestione, singhiozzo, flatulenza o diarrea
- alti livelli di alcuni enzimi, incluse fosfatasi alcalina nel sangue e transaminasi nel fegato (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di creatinina, che misura la funzione renale (evidenziati nelle analisi del sangue)
- problemi all'ECG (elettrocardiogramma) (chiamati "prolungamento dell'intervallo QT e PR", "disturbo di conduzione", "tachicardia" e "blocco atrioventricolare di primo grado")
- bassi livelli di "neutrofili", un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alto livello di globuli bianchi (evidenziato nelle analisi del sangue).

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- mal di schiena, dolore alle articolazioni
- sensazione di calore, arrossamento del viso o di altre aree della pelle (sensazione di arrossamento)
- eruzione cutanea accompagnata da prurito
- sensazione di sonnolenza
- problemi del sonno
- ronzio nelle orecchie
- vomito
- pressione sanguigna bassa
- dolore al torace (non correlato al cuore)
- intorpidimento, vista offuscata
- improvviso crollo nervoso, cambio dell'umore
- infezione e infiammazione della vescica (cistite)
- emorroidi
- congiuntivite (un tipo di infiammazione dell'occhio)
- basso livello di potassio (evidenziato nelle analisi del sangue)
- modificazioni (o disturbi) del ritmo del cuore
- disturbo della valvola del cuore (insufficienza della valvola mitralica)
- lingua patinata, difficoltà a deglutire, bocca secca, eruttazione, gusto anomalo dopo l'assunzione del medicinale
- diminuzione del flusso sanguigno al muscolo del cuore (ischemia miocardica)
- alti livelli della creatinfosfochinasi/creatinfosfochinasi MB, che indica un'improvvisa diminuzione del flusso sanguigno al muscolo del cuore (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di troponina, che indicano una disfunzione del muscolo del cuore (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di bilirubina, un pigmento, che indicano una disfunzione del fegato (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di mioglobina, che indicano un danno muscolare (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alti livelli di azotemia, che indicano una disfunzione dei reni (evidenziati nelle analisi del sangue)
- alto livello di "linfociti", un tipo di globuli bianchi che aiuta l'organismo a combattere le malattie (evidenziato nelle analisi del sangue)
- basso livello di globuli bianchi (evidenziato nelle analisi del sangue)
- problemi all'ECG (elettrocardiogramma) (chiamati "sottoslivellamento del segmento ST", "segmento ST-T anormale", "blocco di branca destra/sinistra" e "blocco atrioventricolare di secondo grado")

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Akynzeo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Il tempo totale tra la diluizione e l'inizio dell'infusione non deve essere superiore a 24 ore. Conservare la soluzione diluita finale a temperatura inferiore a 25 °C.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Akynzeo
- I principi attivi sono fosnetupitant e palonosetron. Ogni flaconcino contiene 235 mg di fosnetupitant e 0,25 milligrammi di palonosetron.
- Gli altri componenti sono mannitolo, disodio edetato (E 386), sodio idrossido (E 524), acido cloridrico diluito (E 507) (per l'aggiustamento del pH) e acqua.

Questo medicinale contiene sodio, per maggiori informazioni vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Akynzeo e contenuto della confezione
Akynzeo concentrato per soluzione per infusione è una soluzione sterile limpida, da incolore a leggermente gialla, fornita in una confezione contenente un flaconcino monodose da 20 mL, di vetro di tipo I, con tappo di gomma e capsula di chiusura di alluminio. Ogni flaconcino contiene una dose.

Confezione da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Lietuva
Farma Mondo
Tel: + 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

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
Tlf: + 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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la diluizione di AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Preparazione di Akynzeo

Fase 1	Preparare con tecnica asettica un flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5% o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
Fase 2	Aspirare con tecnica asettica l'intero volume di concentrato dal flaconcino di AKYNZEO e trasferirlo nel flaconcino o sacca per infusione contenente 30 mL di soluzione iniettabile di glucosio al 5%, o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per ottenere un volume totale di 50 mL.
Fase 3	Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione diluita finale per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Eliminare il flaconcino o la sacca se si osservano particelle e/o alterazione del colore.

La soluzione finale diluita è stabile per 24 ore a 25 °C.

Se la soluzione e il contenitore lo consentono, i medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per rilevare la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione.

L'aspetto della soluzione diluita è identico a quello del diluente.

Eliminare l'eventuale soluzione residua e i rifiuti derivati. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non deve essere diluito o miscelato con soluzioni per cui non sia stata stabilita la compatibilità fisica e chimica (vedere riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 6.2).