

Akynzeo

R F

Sobi

Kapsel, hård 300 mg/0,5 mg

(Ogenomskinlig gelatinkapsel (längd 21,7 mm) vit underdel och ljusbrunt lock, märkt med "HE1" på underdelen)

Antiemetika, serotonin (5HT₃)-receptorantagonister

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Netupitant

Palonosetron

ATC-kod:

A04AA55

Läkemedel från Sobi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 12/11/2021.

Indikationer

Akynzeo är avsett för vuxna för:

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

Kontraindikationer

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

Graviditet (se avsnitt Graviditet).

Dosering

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

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

Särskilda populationer

Äldre personer

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

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

Den kan tas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Förstopning

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

Serotoninsyndrom

Det har förekommit rapporter om serotoninsyndrom vid användning av 5-HT₃-antagonister, antingen när de använts som monoterapi eller i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI] och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare [SNRI]). Lämplig observation av patienter med avseende på serotoninsyndromsliknande symtom rekommenderas (se avsnitt Biverkningar).

QT-förlängning

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

Eftersom netupitant/palonosetron kapslar innehåller en 5-HT₃-receptorantagonist ska försiktighet dock iakttas vid samtidig användning av läkemedel som ökar QT-intervallet eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Dessa villkor innefattar patienter med personlig eller familjär anamnes med QT-förlängning, elektrolytavvikelser, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmi, retledningsrubbingar och patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytavvikelser. Hypokalemi och hypomagnesemi ska korrigeras före administrering.

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

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

Kemoterapeutiska medel som är substrat till CYP3A4

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

Hiälpämnen

Detta läkemedel innehåller 7 mg sorbitol (E420) per hård kapsel. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (E420) (eller fruktos) och födointag av sorbitol (E420) (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol (E420) i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

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

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

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

Interaktioner

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

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

Interaktion mellan oralt netupitant och oralt palonosetron:

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

Interaktion med CYP3A4-substrat:

Dexametason

Samtidig administrering av en engångsdos på 300 mg netupitant med en dexametasonregim (20 mg dag 1, följt av 8 mg två gånger dagligen från dag 2 till dag 4) ökade signifikant exponeringen för dexametason på ett tids- och dosberoende sätt. AUC_{0-24} (dag 1), AUC_{24-36} (dag 2) och AUC_{84-108} och $AUC_{84-\infty}$ (dag 4) för dexametason ökade 2,4 gånger vid samtidig administrering av 300 mg netupitant. Den farmakokinetiska profilen för netupitant var oförändrad när det administrerades i kombination med dexametason. Den orala dexametasondosen ska i sig reduceras med cirka 50 % när det administreras samtidigt med netupitant/palonosetron kapslar (se avsnitt Dosering).

Kemoterapeutiska läkemedel (docetaxel, etoposid, cyklofosfamid)

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

Orala preventivmedel

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

Erytromycin och midazolam

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

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Det har förekommit rapporter om serotonin syndrom efter samtidig användning av 5-HT₃-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram och SNRI såsom venlafaxin eller duloxetin) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för Akynzeo

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

Effekt av ketokonazol och rifampicin

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

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

Övriga interaktioner

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

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

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

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

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

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

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

Graviditet

Netupitant

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

Palonosetron

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

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

Amning

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

Fertilitet

Netupitant

Ingen effekt på fertilitet har observerats i djurstudier.

Palonosetron

Degeneration av sädesproducerande epitel har observerats i studie på råttor (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

Följande konvention har använts för klassificering av frekvens:

- Mycket vanliga (≥1/10)
- Vanliga (≥1/100, <1/10)
- Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
- Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
- Mycket sällsynta (<1/10 000)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer			Cystit
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni	Leukopeni
		Leukocytos	Lymfocytos
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnlöshet	Akut psykos
			Humörsvägningar
			Sömnrubbningar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Hypestesi
			Somnolens
Ögon			Konjunktivit
			Dimsyn
Öron och balansorgan		Svindel	Tinnitus
Hjärtat		Atrioventrikulärblock av första graden	Arytmi
		Kardiomyopati	Atrioventrikulärblock av andra graden
		Retledningsrubbning	Grenblock vänster
		Takykardi	Grenblock höger
			Mitralisklaffinsufficiens
			Myokardischemi
			Ventrikulär extrasystole
Blodkär		Hypertoni	Blodvallningar
			Hypotoni

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>		Hicka	
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning	Utspänd buk	Muntorrhet
		Buksmärtor	Dysfagi
		Diarré	Eruktion
		Dyspepsi	Hemorroider
		Flatulens	Tungbeläggning
		Illamående	Kräkning
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Alopeci	Erytem
		Urtikaria	Klåda
			Hudutslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Ryggsmärta
			Smärta i extremiteter
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet	Asteni	Värmekänsla
			Icke-kardiell bröstsmärta
			Onormal läkemedelssmak
<i>Undersökningar</i>		Förhöjda nivåer av levertransaminaser	Förhöjd nivå av bilirubin i blod
		Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod	Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blod
		Förhöjd nivå av kreatinin i blod	Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas MB i blod
		Förlängt QT-intervall på elktrokardiogram	Förhöjt blodurea
			Sänkning av ST-segment på elektrokardiogram
			Onormalt ST-T-segment på elektrokardiogram
			Förhöjt myoglobin i blod
			Förhöjt neutrofilantal
			Förhöjd nivå av troponin

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Netupitant:

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

Palonosetron:

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

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

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

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

Netupitant och palonosetron kombinationskapsel:

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Netupitant är en selektiv antagonist till humana substans P/neurokinin 1 (NK1)-receptorer.

Palonosetron är en 5-HT₃-receptorantagonist med hög bindningsaffinitet för denna receptor och liten eller ingen affinitet för andra receptorer. Kemoterapeutiska substanser orsakar illamående och kräkningar genom att stimulera frisättning av serotonin från enterokromaffinceller i tunntarmen. Serotonin aktiverar därefter 5-HT₃-receptorer som finns på afferenta vagusfibrer så att kräkningsreflexen utlöses.

Fördröjd emes har varit förknippad med aktivering av takykininfamiljens neurokinin 1 (NK1)-receptorer (vitt spridda i centrala och perifera nervsystemet) av substans P. Netupitant hämmar substans P-medierade svar, vilket visats i *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Netupitant visades passera blod hjärnbarriären och hade en NK₁-receptorbindningsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % och 76,0 % i striatum vid 6, 24, 48, 72 respektive 96 timmar efter administrering av 300 mg netupitant.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Studie av högemetogen kemoterapi (HEC)

I en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper av 694 patienter jämfördes effekt och säkerhet för engångsdoser av oralt netupitant i kombination med oralt palonosetron med en oral engångsdos av palonosetron hos cancerpatienter som fick en kemoterapiregim som inkluderade cisplatin (mediandos = 75 mg/m²). Effekten av Akynzeo utvärderades hos 135 patienter som fick en oral engångsdos (netupitant 300 mg och palonosetron 0,5 mg) och 136 patienter som fick enbart 0,5 mg oralt palonosetron.

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

Tabell 2: Oral antiemetisk behandlingsregim – HEC-studie

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

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

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

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

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

Akut fas [‡]	98,5	89,7	0,007
Fördröjd fas [†]	90,4	80,1	0,018
Ingen emes			
Akut fas	98,5	89,7	0,007
Fördröjd fas	91,9	80,1	0,006
Total fas	91,1	76,5	0,001
Inget signifikant illamående			
Akut fas	98,5	93,4	0,050
Fördröjd fas	90,4	80,9	0,004
Total fas	89,6	79,4	0,021

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

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

[§]Totalt: 0 till 120 timmar efter cisplatinbehandling.

Studie av måttligt emetogen kemoterapi (MEC)

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

Alla patienter fick en oral engångsdos av dexametason.

Tabell 4: Oral antiemetisk behandlingsregim – MEC-studie

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

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

Totalt 724 patienter (99,9 %) behandlades med cyklofosfamid. Alla patienter behandlades dessutom med antingen doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

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

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

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

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

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

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

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

[§]Totalt: 0 till 120 timmar efter antracyklin- och cyklofosfamidregim

Patienterna fortsatte i förlängningen med flera cykler i upp till sju ytterligare cykler av kemoterapi.

Antiemetisk effekt av Akynzeo kvarstod under upprepade cykler för de patienter som fortsatte i var och en av de multipla cyklerna.

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

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

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

Pediatrik population

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

Farmakokinetik

Absorption

Netupitant

Det finns inga data avseende absolut biotillgänglighet hos människa för netupitant; baserat på data från två studier med intravenöst netupitant uppskattades biotillgängligheten hos människa vara större än 60 %. I studier med orala engångsdoser var netupitant mätbart i plasma mellan 15 minuter och 3 timmar efter dosering. Plasmakoncentrationerna följde första ordningens absorption och uppnådde $C_{\max}$ på cirka 5 timmar. Det skedde en mer än dosproportionell ökning av $C_{\max}$ - och AUC-parametrarna vid doser från 10 mg till 300 mg.

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

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

Palonosetron

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

Hos 36 friska manliga och kvinnliga försökspersoner som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron var den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (medelvärde $\pm$ SD) och tiden till maximal koncentration ($T_{\max}$) var $5,1 \pm 1,7$ timmar. Hos kvinnliga försökspersoner (n=18) var genomsnittlig AUC 35 % högre och genomsnittlig $C_{\max}$ 26 % högre än hos manliga försökspersoner (n=18).

Hos 12 cancerpatienter som fick en oral engångsdos på 0,5 mg palonosetron en timme före kemoterapi var $C_{\max}$ $0,93 \pm 0,34$ ng/ml och $T_{\max}$ var $5,1 \pm 5,9$ timmar. AUC var 30 % högre hos cancerpatienter än hos friska försökspersoner. En fettrik måltid påverkade inte $C_{\max}$ och AUC för oralt palonosetron.

Distribution

Netupitant

Efter administrering av en engångsdos på 300 mg hos cancerpatienter karakteriserades fördelningen av netupitant av en två-kompartimentmodell med en uppskattad mediantid för systemisk clearance på 20,5 liter/timme och en stor distributionsvolym i centralt kompartiment (486 liter). Plasmaproteinbindningen av netupitant och dess två huvudmetaboliter M1 och M3 hos människa är >99 % vid koncentrationer från 10 till 1 500 ng/ml. När det gäller den tredje huvudmetaboliten, M2, är >97 % bundet till plasmaproteiner.

Palonosetron

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

Metabolism

Netupitant

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

Palonosetron

Palonosetron elimineras via flera vägar och cirka 50 % metaboliseras till två primära metaboliter: N-oxid-palonosetron och 6-S-hydroxi-palonosetron. Dessa metaboliter har vardera mindre än 1 % av 5-HT₃-receptorantagonistaktiviteten hos palonosetron. Metabolismstudier *in vitro* har tytt på att CYP2D6 och, i mindre utsträckning, CYP3A4 och CYP1A2 är involverade i metabolismen av palonosetron. Kliniska farmakokinetiska parametrar är dock inte signifikant olika hos långsamma jämfört med snabba metaboliserare av CYP2D6-substrat.

Eliminering

Netupitant

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

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

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

Palonosetron

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Netupitant

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

Palonosetron

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

Nedsatt njurfunktion

Netupitant

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

Palonosetron

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Palonosetron

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Icke-kliniska studier indikerar att palonosetron endast i mycket höga koncentrationer kan blockera jonkanaler som är involverade i ventrikulär de- och repolarisering och förlänga aktionspotentialens duration. Palonosetron var förknippat

med degeneration av sädesproducerande epitel hos råtta i en toxicitetsstudie efter upprepade orala doser i en månad. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Det finns endast begränsade data från djurstudier avseende placentapassage (se avsnitt Graviditet). Palonosetron är inte mutagent. Höga doser av palonosetron (där varje dos gav upphov till minst 15 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa) som gavs dagligen i två år orsakade ökad frekvens av levertumörer, endokrina neoplasmer (i tyreoidea, hypofys, pankreas och binjuremärg) och hudtumörer hos råtta men inte hos mus. De bakomliggande mekanismerna är inte till fullo kända, men på grund av de höga doser som använts och eftersom läkemedlet är avsett för användning vid enstaka tillfällen hos människa, anses dess fynd sakna klinisk relevans.

Netupitant och kombination med palonosetron

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i hård kapsel

Netupitant, tabletter

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Sackaros-laurinsyrastrar

Povidon K-30

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal hydratiserad kiseldioxid

Natriumstearylummarat

Magnesiumstearat

Palonosetron, mjuka kapslar

Innehåll i mjuk kapsel

Glycerolmonokaprylkaproat (typ I)

Glycerol

Polyglyceryloleat

Renat vatten

Butylhydroxianisol (E320)

Hölje på mjuk kapsel

Gelatin

Glycerol

Sorbitol (E420)

1,4-sorbitan

Titandioxid (E171)

Hård kapsel, hölje:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Märkbläck

Schellackglasyr (delvis förestrad)

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 300 mg/0,5 mg Ogenomskinlig gelatinkapsel (längd 21,7 mm) vit underdel och ljusbrunt lock, märkt med "HE1" på underdelen

1 kapsel/kapslar blister, 637:63, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 300 mg/0,5 mg