

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akynzeo 300 mg + 0,5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg netupitantu oraz palonosetronu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,5 mg palonosetronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 7 mg sorbitolu (E420) oraz 20 mg sacharozy. Produkt leczniczy może również zawierać śladowe ilości lecytyny pochodzącej z soi.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Nieprzejrzysta kapsułka żelatynowa w rozmiarze „0” (długość 21,7 mm) z białym korpusem i karmelowym wieczkiem, z napisem „HE1” umieszczonym na korpusie. W kapsułce twardej znajdują się trzy tabletki oraz jedna kapsułka miękka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Akynzeo jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna kapsułka twarda 300 mg + 0,5 mg podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii.

Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o 50% podczas jednoczesnego stosowania z kapsułkami zawierającymi skojarzenie netupitantu i palonosetronu (patrz punkt 4.5 oraz schematy dawkowania stosowane w badaniach klinicznych przedstawione w punkcie 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie netupitantu przez nerki jest bez znaczenia. Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie badano właściwości farmakokinetycznych palonosetronu oraz netupitantu u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek wymagających hemodializy. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu w tej grupie pacjentów nie są dostępne. Z tego względu należy unikać stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha 5-8). Dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ≥ 9) są ograniczone. Ponieważ stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na netupitant, u tych pacjentów produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Akynzeo u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę twardą należy połknąć w całości, bez otwierania, ponieważ zawiera ona 4 osobne składniki farmaceutyczne, które należy podać jednocześnie.

Kapsułka twarda może być przyjmowana z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaparcia

Ponieważ palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu produktu leczniczego należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit (patrz punkt 4.8).

Zespół serotoninowy

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi (w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, ang. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI). Zaleca się odpowiednią obserwację pacjentów w kierunku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

U dorosłych zdrowych ochotników, kobiet i mężczyzn, po podaniu doustnym dawki 200 mg lub 600 mg netupitantu w połączeniu z podaniem doustnym odpowiednio 0,5 mg lub 1,5 mg palonosetronu, przeprowadzono badanie elektrokardiograficzne (EKG). Badanie wykazało brak klinicznie istotnego wpływu na parametry EKG: największa wartość estymacji punktowej odstępu QTc skorygowana z uwzględnieniem placebo i wartości początkowej wynosiła 7,0 ms (jednostronny, 95% przedział ufności 8,8 ms) i była obserwowana 16 godzin po podaniu dawek supratherapeutycznych (600 mg netupitantu oraz 1,5 mg palonosetronu). Górny 95% przedział ufności dla wartości estymacji punktowej odstępu QTc skorygowanej z uwzględnieniem placebo i wartości początkowej niezmiennie mieścił się w zakresie 10 ms we wszystkich punktach czasowych w ciągu 2 dni od podania badanej substancji.

Ponieważ kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu zawierają antagonistę receptora 5-HT₃, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwararytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przed podaniem produktu leczniczego należy wyrównać niedobory wynikające z hipokaliemii i hipomagnezemii.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ dla tej grupy pacjentów dostępne są wyłącznie ograniczone dane.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustnie substancje czynne metabolizowane głównie za pośrednictwem CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii będące substratami CYP3A4

Netupitant jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze stosowane w chemioterapii, będące substratami CYP3A4, np. docetaksel (patrz punkt 4.5). Dlatego należy monitorować pacjentów w kierunku zwiększonej toksyczności produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, będących substratami CYP3A4, w tym irynotekanu. Ponadto netupitant może wpływać na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, które wymagają aktywacji poprzez metabolizm za pośrednictwem CYP3A4.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 7 mg sorbitolu (E420) w każdej kapsułce twardej. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę [lub sorbitol (E420)] oraz pokarmu zawierającego fruktozę [lub sorbitol (E420)]. Sorbitol (E420) zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Produkt leczniczy zawiera także 20 mg sacharozy w każdej kapsułce. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy może również zawierać śladowe ilości lecytyny pochodzącej z soi. Dlatego należy monitorować pacjentów o znanej nadwrażliwości na orzeszki ziemne lub soję w kierunku objawów reakcji alergicznej (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu z innym inhibitorem CYP3A4 stężenie netupitantu w osoczu może być zwiększone. Podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z produktami leczniczymi indukującymi aktywność CYP3A4 stężenie netupitantu w osoczu może być zmniejszone, co może powodować zmniejszenie skuteczności. Ten produkt leczniczy może zwiększać stężenie w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A4.

U ludzi netupitant jest wydalany głównie w metabolizmie wątrobowym, za pośrednictwem CYP3A4. Wydalanie przez nerki jest bez znaczenia. U ludzi, w dawce 300 mg, netupitant jest substratem i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Palonosetron jest wydalany zarówno przez nerki, jak i poprzez szlaki metaboliczne, w których uczestniczy wiele enzymów CYP. Palonosetron jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP2D6, przy niewielkim udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. W oparciu o dane z badań *in vitro*, palonosetron nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów cytochromu P450 w stopniu istotnym klinicznie.

Interakcje pomiędzy podawanymi doustnie netupitantem i palonosetronem:

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy podawanymi doustnie netupitantem i palonosetronem.

Interakcje z substratami CYP3A4:

Deksametazon

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 300 mg netupitantu z deksametazonem (schemat dawkowania: 20 mg Dnia 1, następnie 8 mg dwa razy na dobę w Dniach 2-4) istotnie zwiększało ekspozycję na deksametazon w sposób zależny od czasu i dawki. Podczas jednoczesnego stosowania z netupitantem w dawce 300 mg, AUC_{0-24} (Dzień 1), AUC_{24-36} (Dzień 2) oraz AUC_{84-108} i $AUC_{84-\infty}$ (Dzień 4) deksametazonu zwiększyły się 2,4-krotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z deksametazonem, profil farmakokinetyczny netupitantu nie zmieniał się. Dlatego doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o około 50% podczas jednoczesnego stosowania z kapsułkami zawierającymi skojarzenie netupitantu i palonosetronu (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii (docetaksel, etopozyd, cyklofosfamid)

Podczas jednoczesnego stosowania z kapsułkami zawierającymi skojarzenie netupitantu i palonosetronu ekspozycja na docetaksel i etopozyd była zwiększona o odpowiednio 37% i 21%. Podczas jednoczesnego stosowania netupitantu i cyklofosfamidu nie obserwowano jednoznacznego wpływu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu, podawane jednocześnie z pojedynczą doustną dawką 60 µg etynyloestradiolu oraz 300 µg lewonorgestrelu nie miały istotnego wpływu na AUC etynyloestradiolu i zwiększały AUC lewonorgestrelu 1,4-krotnie. Znaczenie kliniczne wpływu na skuteczność środków antykoncepcyjnych jest pomijalne. Nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce netupitantu i palonosetronu.

Erytromycyna i midazolam

Jednoczesne stosowanie netupitantu z erytromycyną oraz midazolamem powodowało zwiększenie ekspozycji odpowiednio 1,3 i 2,4-krotnie. Uznano, że nie ma to znaczenia klinicznego. Jednoczesne podawanie midazolamu lub erytromycyny nie miało wpływu na profil farmakokinetyczny netupitantu. W przypadku jednoczesnego stosowania midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A4 (alprazolam, midazolam) wraz z kapsułkami zawierającymi skojarzenie

netupitantu i palonosetronu, należy wziąć pod uwagę potencjalne zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu.

Serotonergiczne produkty lecznicze (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych produktów leczniczych serotonergicznych (w tym SSRI, takich jak fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram lub escitalopram, oraz SNRI, takich jak wenlafaksyna lub duloksetyna) (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu leczniczego Akynzeo

Netupitant jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A4, dlatego jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 może wpływać na stężenie netupitantu w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) i unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną). Ponadto ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustnie substancje czynne o wąskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie za pośrednictwem CYP3A4, takie jak cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna.

Wpływ ketokonazolu i ryfampicyny

Jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 - ketokonazolu - i kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu powodowało zwiększenie AUC netupitantu 1,8-krotnie oraz C_{max} 1,3-krotnie, w porównaniu do podania wyłącznie kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu.

Jednoczesne stosowanie induktora CYP3A4 - ryfampicyny - i produktu leczniczego Akynzeo powodowało zmniejszenie AUC netupitantu 5,2-krotnie oraz C_{max} 2,6-krotnie. Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) i unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną).

Pozostałe interakcje

Nie wydaje się prawdopodobne, aby kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu wchodziły w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny p (P-gp). Netupitant nie jest substratem P-gp. Po podaniu netupitantu w 8. dniu 12-dniowego schematu dawkowania digoksyny nie zaobserwowano zmian w farmakokinetyce digoksyny.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby netupitant oraz jego metabolity powodowały hamowanie transportera pompy lekowej BCRP (ang. Breast Cancer Resistance Protein, białko oporności raka piersi) oraz glukuronidacji za pośrednictwem izoenzymu UGT2B7. Jeśli jednak hamowanie ma miejsce, nie ma to znaczenia klinicznego.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że netupitant hamuje UGT2B7. Nie określono nasilenia tego działania w warunkach klinicznych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania netupitantu w połączeniu z podawanymi doustnie substratami tego enzymu (np. zydowudyną, kwasem walproinowym, morfiną).

Dane z badań *in vitro* wskazują, że netupitant hamuje transporter pompy lekowej BCRP. Znaczenie kliniczne tego działania nie zostało określone.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że netupitant jest inhibitorem P-gp. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, netupitant nie miał wpływu na ekspozycję na digoksynę, znany substrat P-gp. C_{max} netupitantu było zwiększone 1,09-krotnie [90% CI 0,9-1,31]. Nie jest wykluczone, że efekt ten może być bardziej wyraźny, a przez to istotny klinicznie u pacjentów chorych na raka, szczególnie

z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania netupitantu z digoksyną lub innymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran, czy kolchicina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą być w ciąży i powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia kapsułkami zawierającymi skojarzenie netupitantu i palonosetronu. U wszystkich kobiet przed menopauzą przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie wykluczające ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i w okresie do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Netupitant

Brak danych dotyczących stosowania netupitantu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne u królików bez marginesu bezpieczeństwa (patrz punkt 5.3).

Palonosetron

Brak danych dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w okresie ciąży. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu palonosetronu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu są przeciwwskazane do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy palonosetron i netupitant przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią. Podczas leczenia tym produktem leczniczym oraz w okresie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Netupitant

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

Palonosetron

W badaniu na szczurach obserwowano zwyrodnienie nabłonka kanalików nasiennych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu wywierają umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ produkt leczniczy może powodować zawroty głowy, senność lub zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli te objawy wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów oraz częstości występowania MedDRA.

Częstość występowania klasyfikuje się w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			Zapalenie pęcherza
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukocytoza	Limfocytoza
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Bezsenna	Ostra psychoza
			Zmiany nastroju
			Zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Niedoczulica
			Senność
<i>Zaburzenia oka</i>			Zapalenie spojówek
			Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy	Szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>		Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia	Zaburzenia rytmu serca
		Kardiomiopatia	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia
		Zaburzenia przewodzenia	Blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo - komorowego
		Częstoskurcz	Blok prawej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
			Niedomykalność zastawki mitralnej
			Niedokrwienie mięśnia sercowego
			Dodatkowe skurcze komorowe
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nadciśnienie tętnicze	Napadowe zaczerwienienie skóry
			Niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Czkawka	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcie	Rozdęcie jamy brzusznej	Suchość w jamie ustnej
		Ból brzucha	Dysfagia
		Biegunka	Odbijanie
		Dyspepsja	Żylaki odbytu
		Wzdęcia	Obłożony język
		Nudności	Wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Łysienie	Rumień
		Pokrzywka	Świąd
			Wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Ból pleców
			Ból kończyn

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Osłabienie	Uczucie gorąca
			Ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca
			Nietypowy smak produktu leczniczego
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej MB we krwi
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi
			Obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie
			Nieprawidłowości dotyczące odcinka ST-T w elektrokardiogramie
			Zwiększenie stężenia mioglobiny we krwi
			Zwiększenie liczby neutrofilów
			Zwiększone stężenie troponiny

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że profil działań niepożądanych jest zasadniczo podobny do obserwowanego w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Netupitant

Nie stwierdzono częstego występowania działań niepożądanych zależnych od netupitantu, nowego składnika produktu złożonego.

Palonosetron

Opisywano przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 0,75 mg.

Ponadto podczas stosowania palonosetronu doustnie obserwowano obrzęk oczu, duszność oraz ból mięśni. Nie obserwowano występowania tych działań niepożądanych podczas badań tego produktu leczniczego. Wszystkie te działania niepożądane występowały niezbyt często.

Po wprowadzeniu palonosetronu do obrotu (postać do podania dożylnego) bardzo rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych oraz wstrząsu. Objawy mogą obejmować pokrzywkę, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie ucisku w gardle, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, utratę przytomności.

Zgłaszano również przypadki zespołu serotoninowego. Objawy mogą obejmować drżenie, pobudzenie, pocenie się, ruchy miokloniczne, hipertonię i gorączkę.

Kapsułka zawierająca skojarzenie netupitantu i palonosetronu:

Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości lecytyny pochodzącej z soi. Dlatego należy monitorować pacjentów o znanej nadwrażliwości na orzeszki ziemne lub soję w kierunku objawów reakcji alergicznej. Objawy mogą obejmować pokrzywkę, wysypkę, świąd, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk jamy ustnej, twarzy, warg, języka lub gardła, a także czasami spadek ciśnienia krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie doświadczenia u zdrowych osób poddanych ekspozycji na doustną dawkę 600 mg netupitantu w skojarzeniu z dawką 1,50 mg palonosetronu do potencjalnych ostrych objawów przedawkowania należą: ból głowy, zawroty głowy, zaparcie, lęk, kołatanie serca, euforyczny nastrój i ból nóg. W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Ze względu na działanie przeciwwymiotne netupitantu i palonosetronu, wywołanie wymiotów za pomocą produktów leczniczych może być nieskuteczne. Nie przeprowadzono badań dotyczących dializy. Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji palonosetronu i netupitantu, wydaje się mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃, kod ATC: A04AA55.

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK₁) substancji P.

Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT₃ znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny.

Wykazano, że opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK₁) z grupy tachykinin (występujących powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym). W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P.

Wykazano, że netupitant przenika barierę krew-mózg. Po podaniu dawki 300 mg netupitantu zajętość receptora NK₁ w prądkowiu wynosiła 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% oraz 76,0% odpowiednio po 6, 24, 48, 72 oraz 96 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch osobnych głównych badaniach klinicznych wykazano, że doustne podanie produktu leczniczego Akynzeo w połączeniu z deksametazonem zapobiega ostrym oraz opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Badanie chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym (ang. Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)

W wielośrodkowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym w grupie 694 pacjentów chorych na raka, otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę (mediana dawki = 75 mg/m²), porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki netupitantu w połączeniu z doustną dawką palonosetronu wobec pojedynczej, doustnej dawki palonosetronu. Skuteczność produktu leczniczego Akynzeo oceniono u 135 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą, doustną dawkę (300 mg netupitantu oraz 0,5 mg palonosetronu) oraz u 136 pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie doustną dawkę 0,5 mg palonosetronu.

Schematy leczenia dla grup produktu leczniczego Akynzeo oraz palonosetronu w dawce 0,5 mg przedstawiono w poniższej tabeli 2.

Tabela 1. Schematy doustnego leczenia przeciwwymiotnego - Badanie HEC

Schemat leczenia	Dzień 1	Dni 2 - 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Deksametazon 12 mg	Deksametazon 8 mg raz na dobę
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 20 mg	Deksametazon 8 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był współczynnik odpowiedzi całkowitej (określony jako brak wymiotów, brak konieczności doraźnego podania leków przeciwwymiotnych) w ciągu 120 godzin (faza całkowita) od rozpoczęcia podawania chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Podsumowanie kluczowych wyników tego badania przedstawiono w poniższej tabeli 3.

Tabela 2. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę wykazujących odpowiedź na leczenie według grupy i fazy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odpowiedź całkowita Cały okres [§]	89,6	76,5	0,004
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita			
Faza ostra [†]	98,5	89,7	0,007
Faza opóźniona [†]	90,4	80,1	0,018
Brak wymiotów			
Faza ostra	98,5	89,7	0,007

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Faza opóźniona	91,9	80,1	0,006
Faza całkowita	91,1	76,5	0,001
Brak istotnych nudności			
Faza ostra	98,5	93,4	0,050
Faza opóźniona	90,4	80,9	0,004
Faza całkowita	89,6	79,4	0,021

*Faza ostra: 0 do 24 godzin od podania cisplatyny.

†Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od podania cisplatyny.

§Faza całkowita: 0 do 120 godzin od podania cisplatyny.

Badanie chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym (ang. Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC)

W wielośrodowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją czynną badaniu oceniającym przewagę, porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki produktu leczniczego Akynzeo wobec pojedynczej, doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu u pacjentów chorych na raka skierowanych do pierwszego cyklu leczenia złośliwego, litego guza antracykliną oraz cyklofosfamidem. W czasie, w którym prowadzono badanie schemat leczenia antracykliną w połączeniu z cyklofosfamidem uznawano za posiadający umiarkowane działanie wymiotne. Aktualne wytyczne określają tego typu schematy jako posiadające silne działanie wymiotne.

Wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą, doustną dawkę deksametazonu.

Tabela 3. Schematy doustnego leczenia przeciwwymiotnego - Badanie MEC

Schemat leczenia	Dzień 1	Dni 2 - 3
Akynzeo	Akynzeo Netupitant 300 mg Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 12 mg	Brak leczenia przeciwwymiotnego
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 20 mg	Brak leczenia przeciwwymiotnego

Po zakończeniu cyklu 1, pacjenci mieli możliwość wzięcia udziału w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli leczenia tym samym schematem, co w cyklu 1. Wyjściowo nie określono limitu następujących po sobie cykli dla żadnego z pacjentów. Całkowita liczba 1450 pacjentów (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) otrzymała leczenie. Spośród tych pacjentów, 1438 (98,8%) ukończyło cykl 1 oraz 1286 (88,4%) kontynuowało leczenie w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Całkowita liczba 907 pacjentów (62,3%) zakończyła udział w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Maksymalna liczba cykli leczenia wynosiła 8.

Całkowita liczba 724 pacjentów (99,9%) była leczona cyklofosfamidem. Wszyscy pacjenci byli dodatkowo leczeni albo doksorubicyną (68,0%), albo epirubicyną (32,0%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był współczynnik odpowiedzi całkowitej w fazie opóźnionej, 25-120 godzin od momentu rozpoczęcia podawania chemioterapii.

Podsumowanie kluczowych wyników tego badania przedstawiono w poniższej tabeli 5.

Tabela 4. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracyklinę i cyklofosfamid wykazujących odpowiedź na leczenie według grupy i fazy - cykl 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	wartość p*
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odpowiedź całkowita			
Faza opóźniona [†]	76,9	69,5	0,001
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita			
Faza ostra [‡]	88,4	85,0	0,047
Faza całkowita [§]	74,3	66,6	0,001
Brak wymiotów			
Faza ostra	90,9	87,3	0,025
Faza opóźniona	81,8	75,6	0,004
Faza całkowita	79,8	72,1	<0,001
Brak istotnych nudności			
Faza ostra	87,3	87,9	nieznaczące
Faza opóźniona	76,9	71,3	0,014
Faza całkowita	74,6	69,1	0,020

* wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszela, stratyfikowana według przedziału wiekowego i regionu.

[‡]Faza ostra: 0 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

[†]Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

[§]Faza całkowita: 0 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

Pacjenci kontynuowali leczenie w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Maksymalna liczba dodatkowych cykli leczenia wynosiła 7. Aktywność przeciwwymiotna produktu leczniczego Akynzeo utrzymywała się w kolejnych cyklach u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

Wpływ nudności i wymiotów na życie codzienne pacjentów oceniono za pomocą skali *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono żadnego wpływu na życie codzienne był wyższy o 6,3% ($p = 0,005$) w grupie produktu leczniczego Akynzeo (78,5%), w porównaniu do grupy palonosetronu (72,1%).

Badanie bezpieczeństwa w wielu cyklach leczenia chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym lub chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym

Do osobnego badania zrandomizowano 413 pacjentów, otrzymujących pierwszy oraz kolejne cykle chemioterapii (schematy leczenia zawierające karboplatynę, cisplatynę, oksaliplatynę oraz dokсорubicynę), z czego 309 zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Akynzeo a 104 do grupy otrzymującej aprepitant oraz palonosetron. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie uległy zmianie w żadnym z cykli chemioterapii.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Akynzeo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem cisplatyny o silnym działaniu wymiotnym oraz chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Netupitant

Dane dotyczące całkowitej biodostępności netupitantu u ludzi nie są dostępne. W oparciu o dane z dwóch badań, w których podawano netupitant dożylnie, szacuje się, że biodostępność u ludzi jest większa niż 60%.

W badaniach, w których podawano pojedynczą dawkę doustną, stężenie netupitantu w osoczu było oznaczalne od 15 minut do 3 godzin po podaniu. Po wchłanianiu pierwszego rzędu stężenie w osoczu osiąga C_{max} po około 5 godzinach. Obserwowano ponadproporcjonalne zwiększenie parametrów C_{max} oraz AUC w zakresie dawek od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu, maksymalne stężenie netupitantu w osoczu (C_{max}) wynosiło 486 ± 268 ng/ml (średnia \pm odchylenie standardowe), mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosiła 5,25 godziny, natomiast AUC 15032 ± 6858 h.ng/ml. W zbiorczej analizie wykazano, że u kobiet występuje większa w porównaniu do mężczyzn ekspozycja na netupitant. C_{max} było zwiększone 1,31-krotnie, AUC 1,02-krotnie, natomiast okres półtrwania 1,36-krotnie.

AUC_{0-∞} oraz C_{max} netupitantu były zwiększone posiłku wysokotłuszczowym o odpowiednio 1,1-krotnie i 1,2-krotnie.

Palonosetron

Po podaniu doustnym palonosetron jest dobrze wchłaniany. Całkowita biodostępność osiąga 97%. Po podaniu pojedynczych dawek doustnych zdrowym ochotnikom, z wykorzystaniem roztworu buforującego, średnie maksymalne stężenie palonosetronu (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC_{0-∞}) były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 3,0 do 80 µg/kg.

U 36 zdrowych mężczyzn i kobiet, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu, maksymalne stężenie palonosetronu w osoczu (C_{max}) wynosiło $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast czas, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosił $5,1 \pm 1,7$ godziny. U kobiet (n=18), średnie AUC oraz średnie C_{max} były wyższe, niż u mężczyzn (n=18), o odpowiednio 35% i 26%. U 12 pacjentów chorych na raka, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu godzinę przed chemioterapią, C_{max} wynosiło $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, natomiast T_{max} wynosiło $5,1 \pm 5,9$ godzin. AUC było wyższe o 30% u pacjentów chorych na raka, w porównaniu do zdrowych ochotników. Wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na C_{max} i AUC palonosetronu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Netupitant

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg pacjentom chorym na raka rozmieszczenie netupitantu było charakterystyczne dla modelu dwukompartimentowego, z szacowaną wartością klirensu ogólnoustrojowego wynoszącą 20,5 l/h oraz dużą objętością dystrybucji w kompartmentcie centralnym (486 l). Wiązanie z białkami osocza netupitantu oraz jego dwóch głównych metabolitów M1 oraz M3 jest większe niż 99% w zakresie stężeń od 10 do 1500 ng/ml. Trzeci główny metabolit, M2, wiąże się z białkami osocza w ponad 97%.

Palonosetron

Objętość dystrybucji palonosetronu wynosi około $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Około 62% palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Netupitant

Po doustnym podaniu netupitantu w dawkach 30 mg i większych, w ludzkim osoczu zidentyfikowano trzy metabolity (pochodna demetylowa M1, N-tlenek M2 oraz pochodna hydroksylowo - metylowa M3). Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że w metabolizmie netupitantu uczestniczą CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP2D6 oraz CYP2C9. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg

netupitantu średnia wartość współczynnika: stężenie netupitantu w osoczu/radioaktywność w osoczu mieściła się w zakresie od 0,13 do 0,49 w ciągu 96 godzin od podania. Wartości współczynnika były zależne od czasu. Wartości zmniejszały się stopniowo po upływie 24 godzin od podania dawki, co wskazuje na szybki metabolizm netupitantu. Średnie C_{max} metabolitów M1, M2 oraz M3 wynosiło odpowiednio około 11%, 47% oraz 16% stężenia związku macierzystego. Metabolit M2 posiadał najniższe AUC w stosunku do związku macierzystego (14%), podczas gdy AUC metabolitów M1 oraz M3 wynosiło odpowiednio 29% i 33% związku macierzystego. Wszystkie metabolity, M1, M2 oraz M3, wykazały aktywność farmakodynamiczną w zwierzęcym modelu farmakodynamicznym. Metabolit M3 wykazywał największą, a metabolit M2 najmniejszą aktywność.

Palonosetron

Palonosetron jest eliminowany wieloma drogami. Około 50% jest metabolizowane do dwóch głównych metabolitów: N-tlenku palonosetronu oraz 6-S-hydroksypalonosetronu. Każdy z tych metabolitów wykazuje mniej niż 1% aktywności palonosetronu w blokowaniu receptora 5-HT₃. Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że w metabolizmie palonosetronu uczestniczy CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu CYP3A4 oraz CYP1A2. Kliniczne parametry farmakokinetyczne nie różnią się jednak istotnie pomiędzy pacjentami wolno i szybko metabolizującymi substraty CYP2D6.

Eliminacja

Netupitant

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo, netupitant jest eliminowany w sposób wielowykładniczy. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 88 godzin u pacjentów chorych na raka.

Klirens nerkowy nie ma znaczenia jako droga eliminacji dla związków podobnych do netupitantu. Średni odsetek dawki doustnej netupitantu wydalanej z moczem w postaci niezmienionej wynosi mniej niż 1%. W moczu i w stolcu stwierdzono odpowiednio 3,95% oraz 70,7% radioaktywności. Około połowa radioaktywności po podaniu doustnym znakowanego węglem ¹⁴C netupitantu została odzyskana z moczem i w kale w ciągu 120 godzin od podania dawki. Oszacowano, że całkowita eliminacja tymi drogami następuje po 29-30 dniach od podania dawki.

Palonosetron

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 0,75 mg palonosetronu znakowanego węglem ¹⁴C sześciu zdrowym ochotnikom, 85% do 93% całkowitej radioaktywności zostało wydalone z moczem, natomiast 5% do 8% z kałem. Ilość palonosetronu w postaci niezmienionej wydalonej z moczem stanowiła około 40% podanej dawki. U zdrowych ochotników, po podaniu kapsułki zawierającej 0,5 mg palonosetronu, okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) palonosetronu wynosił 37 ± 12 godzin (średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast u pacjentów chorych na raka $t_{1/2}$ wynosił 48 ± 19 godzin. Po podaniu pojedynczej, dożylniej dawki około 0,75 mg palonosetronu klirens ogólnoustrojowy palonosetronu u zdrowych ochotników wynosił 160 ± 35 ml/h/kg (średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast klirens nerkowy $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Netupitant

Stężenia maksymalne oraz całkowita ekspozycja na netupitant były wyższe u pacjentów z łagodnymi (n=8), umiarkowanymi (n=8) oraz ciężkimi (n=2) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z dopasowanymi zdrowymi ochotnikami, jednak obserwowano wyraźne różnice osobnicze zarówno u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jak i u zdrowych ochotników. Ekspozycja na netupitant (C_{max} , AUC_{0-12} oraz $AUC_{0-\infty}$), w porównaniu do zdrowych ochotników, była większa o odpowiednio 11%, 28% oraz 19% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 70%, 88% oraz 143% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest więc konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ≥ 9) są ograniczone.

Palonosetron

W porównaniu do zdrowych ochotników, zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens ogólnoustrojowy palonosetronu. Okres półtrwania w fazie eliminacji oraz średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednak zmniejszenie dawki u tych pacjentów nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Netupitant

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających stosowanie netupitantu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu ADME (ang. absorption, distribution, metabolism, excretion - wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, eliminacja) mniej niż 5% związków pochodzących z netupitantu było wydalanych z moczem oraz mniej niż 1% dawki netupitantu było wydalone z moczem w postaci niezmienionej, dlatego kumulacja netupitantu lub jego metabolitów po podaniu pojedynczej dawki jest nieistotna. Ponadto, badanie farmakokinetyki populacyjnej wykazało brak związku pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi netupitantu a markerami zaburzeń czynności nerek.

Palonosetron

Łagodnie do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny obserwowano również zmniejszony klirens palonosetronu, jednak to zmniejszenie nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na palonosetron.

Produkt leczniczy Akynzeo może być podawany bez dostosowania dawki pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Nie oceniano stosowania netupitantu, ani palonosetronu, u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Palonosetron

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Badania niekliniczne wykazały, że palonosetron, wyłącznie w bardzo dużych stężeniach, może blokować kanały jonowe biorące udział w de- i repolaryzacji komórek oraz wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego. W miesięcznym badaniu doustnych dawek wielokrotnych u szczurów obserwowano występowanie zależnego od palonosetronu zwyrodnienia nabłonka kanalików nasiennych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i zarodkowy, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy. Dostępne są tylko ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczące przenikania przez łożysko (patrz punkt 4.6). Palonosetron nie jest mutagenny. Duże dawki palonosetronu (każda prowadząca do co najmniej 15 razy większej ekspozycji, niż po dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi), podawane codziennie przez okres dwóch lat powodowały zwiększenie częstości występowania guzów wątroby, nowotworów endokrynych (tarczycy, przysadki, rdzenia nadnerczy) oraz skóry u szczurów, ale nie u myszy. Mechanizm działania nie został w pełni poznany, jednak biorąc pod uwagę wielkość użytych dawek oraz fakt, że produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania u ludzi, obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne.

Netupitant oraz skojarzenie z palonosetronem

W nieklinicznych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badaniach toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Po wielokrotnym podaniu netupitantu, u szczurów i psów obserwowano fosfolipidozę (piankowate makrofagi). Zmiany te ustępowały całkowicie lub częściowo w okresie zdrowienia. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Badania niekliniczne wykazały, że netupitant i jego metabolity oraz skojarzenie palonosetronem, wyłącznie w bardzo dużych stężeniach, może blokować kanały jonowe biorące udział w de- i repolaryzacji komórek oraz wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu netupitantu na rozrodczość nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy. Obserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń położenia kończyn i łap u płodu, łączenia segmentów mostka płodowego oraz agenezję dodatkowego płata płuca u królików, którym podawano netupitant w dawkach 10 mg/kg/dobę lub wyższych w czasie organogenezy. W pilotażowym badaniu ustalającym dawkę u królików, w grupie otrzymującej dawkę 30 mg/kg/dobę, u czterech płodów z jednego miotu zaobserwowano rozszczep podniebienia, małopocze oraz afakie. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. Dane z badań na zwierzętach dotyczących przenikania netupitantu przez łożysko i do mleka nie są dostępne. Netupitant nie jest mutagenny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki twardej

Tabletki z netupitantem

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Estry sacharozy i kwasu laurylowego
Powidon K-30
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna uwodniona
Sodu stearylofumaran
Magnezu stearynian

Kapsułki miękkie palonosetronu

Zawartość kapsułki miękkiej

Monokaprylokapronian glicerolu (typ I)
Glicerol
Poliglicerylu oleinian
Woda oczyszczona
Butylohydroksyanizol (E320)

Otoczka kapsułki miękkiej

Żelatyna
Glicerol
Sorbitol (E420)
1,4 sorbitan
Tytanu dwutlenek (E171)

Oślonka kapsułki twardej

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Politura szelakowa (częściowo estryfikowana)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium.

Wielkość opakowania - jedna kapsułka twarda lub 4 x 1 kapsułka twarda w blistrze perforowanym podzielonym na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.11.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akynzeo 235 mg + 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 235 mg fosnetupitantu (w postaci chlorowodoru chlorku), co odpowiada 197,5 mg netupitantu, oraz 0,25 mg palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

1 ml roztworu otrzymanego po rekonstytucji i rozcieńczeniu zawiera 4,7 mg fosnetupitantu, co odpowiada 3,95 mg netupitantu, oraz 0,005 mg palonosetronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 24,8 mg sodu.

W przypadku rekonstytucji i rozcieńczenia roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór końcowy zawiera około 202 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały bezpostaciowy proszek.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Akynzeo jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 235 mg/0,25 mg (uzyskana po rekonstytucji proszku zawartego w jednej fiołce i rozcieńczeniu) podane w infuzji w ciągu 30 minut, rozpoczynanej około 30 minut przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Po zakończeniu infuzji należy przemyć linię infuzyjną tym samym roztworem nośnikowym, aby zapewnić całkowite podanie produktu leczniczego.

Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o około 50% podczas jednoczesnego stosowania ze skojarzeniem fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru (patrz punkt 4.5 oraz schematy dawkowania stosowane w badaniach klinicznych przedstawione w punkcie 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie netupitantu przez nerki jest bez znaczenia. Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie badano właściwości farmakokinetycznych palonosetronu oraz netupitantu u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek wymagających hemodializy. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania skojarzenia fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru w tej grupie pacjentów nie są dostępne. Z tego względu należy unikać stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha 5-8). Dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ≥ 9) są ograniczone. Ze względu na to, że stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na netupitant, u tych pacjentów produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Akynzeo u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie. Preferowane jest podanie dożylnie w nieprzerwanej infuzji dożylniej, trwającej 30 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaparcia

Ze względu na to, że palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu produktu leczniczego należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit (patrz punkt 4.8).

Zespół serotoninowy

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi, w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI). Zaleca się odpowiednią obserwację pacjentów w kierunku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

U dorosłych zdrowych ochotników, kobiet i mężczyzn, po podaniu doustnym dawki 200 mg lub 600 mg netupitantu w połączeniu z podaniem doustnym odpowiednio 0,5 mg lub 1,5 mg palonosetronu, przeprowadzono badanie elektrokardiograficzne (EKG). Badanie wykazało brak klinicznie istotnego wpływu na parametry EKG: największa wartość estymacji punktowej odstępu QTc skorygowana z uwzględnieniem placebo i wartości początkowej wynosiła 7,0 ms (jednostronny, 95% przedział ufności 8,8 ms) i była obserwowana 16 godzin po podaniu dawek supratherapeutycznych (600 mg netupitantu oraz 1,5 mg palonosetronu). Górny 95% przedział ufności dla wartości estymacji punktowej odstępu QTc skorygowanej z uwzględnieniem placebo i wartości początkowej niezmiennie mieścił się w zakresie 10 ms we wszystkich punktach czasowych w ciągu 2 dni od podania produktu leczniczego w ramach badania.

Ze względu na to, że skojarzenie netupitantu i palonosetronu chlorowodoru zawiera antagonistę receptora 5-HT₃, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwarrytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przed podaniem produktu leczniczego należy wyrównać niedobory wynikające z hipokaliemii i hipomagneziami.

Nie należy stosować tego produktu leczniczego w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w kolejnych dniach po podaniu chemioterapii, jeśli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Nie należy stosować tego produktu leczniczego w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po podaniu chemioterapii.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ dla tej grupy pacjentów dostępne są wyłącznie ograniczone dane.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustnie substancje czynne, metabolizowane głównie za pośrednictwem CYP3A4 oraz o wąskim zakresie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii będące substratami CYP3A4

Netupitant jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze stosowane w chemioterapii, będące substratami CYP3A4, np. Docetaksel (patrz punkt 4.5). Dlatego należy monitorować pacjentów w kierunku zwiększonej toksyczności produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, będących substratami CYP3A4, w tym irynotekanu. Ponadto netupitant może wpływać na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, które wymagają aktywacji poprzez metabolizm za pośrednictwem CYP3A4.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera około 24,8 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,24% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

W przypadku rekonstytucji i rozcieńczenia roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór końcowy zawiera około 202 mg sodu na dawkę, co odpowiada 10,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym fosnetupitant jest szybko przekształcany w netupitant. Prawdopodobne jest wystąpienie interakcji podanego dożylnie fosnetupitantu z innymi produktami leczniczymi, zawierającymi substancje czynne wchodzące w interakcje z doustnym netupitantem. Poniższe informacje pozyskano z badań dotyczących doustnego netupitantu oraz badań, w których podawano fosnetupitant dożylnie.

U ludzi netupitant jest wydalany głównie w metabolizmie wątrobowym, za pośrednictwem CYP3A4. Wydalanie przez nerki jest bez znaczenia. U ludzi, w dawce 300 mg, netupitant jest substratem i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Palonosetron jest wydalany zarówno przez nerki, jak i poprzez szlaki metaboliczne, w których uczestniczy wiele enzymów CYP. Palonosetron jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP2D6, przy niewielkim udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. W oparciu o dane z badań *in vitro*, palonosetron nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów cytochromu P450 w stopniu istotnym klinicznie.

Interakcje pomiędzy podawanymi doustnie netupitantem i palonosetronem

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy podawanymi doustnie netupitantem i palonosetronem.

Interakcje z substratami CYP3A4

Deksametazon

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu lub pojedynczej dożylnej dawki 235 mg fosnetupitantu z deksametazonem (schemat dawkowania: 20 mg Dnia 1, następnie 8 mg dwa razy na dobę w Dniach 2-4) istotnie zwiększało ekspozycję na deksametazon w sposób zależny od czasu i dawki. Podczas jednoczesnego stosowania z netupitantem w dawce 300 mg lub fosnetupitantem w dawce 235 mg pole pod krzywą $AUC_{84-\infty}$ (Dzień 4) deksametazonu zwiększyło się 2,4-krotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z deksametazonem, profil farmakokinetyczny netupitantu nie zmieniał się.

Dlatego doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o około 50% podczas jednoczesnego stosowania ze skojarzeniem fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii (docetaksel, etopozyd, cyklofosfamid)

Podczas jednoczesnego stosowania z kapsułkami zawierającymi skojarzenie netupitantu i palonosetronu podawanymi doustnie ekspozycja na docetaksel i etopozyd była zwiększona o odpowiednio 37% i 21%. Podczas jednoczesnego stosowania netupitantu i cyklofosfamidu nie obserwowano jednoznacznego wpływu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu podawane jednocześnie z pojedynczą doustną dawką 60 µg etynyloestradiolu oraz 300 µg lewonorgestrelu nie miały istotnego wpływu na AUC etynyloestradiolu i zwiększały AUC lewonorgestrelu 1,4-krotnie. Znaczenie kliniczne wpływu na skuteczność środków antykoncepcyjnych jest pomijalne. Nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce netupitantu i palonosetronu.

Erytromycyna i midazolam

Jednoczesne stosowanie podawanego doustnie netupitantu z erytromycyną oraz midazolamem powodowało zwiększenie ekspozycji, odpowiednio 1,3 i 2,4-krotnie. Uznano, że nie ma to znaczenia klinicznego. Jednoczesne podawanie midazolamu lub erytromycyny nie miało wpływu na profil farmakokinetyczny netupitantu. W przypadku jednoczesnego stosowania midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A4 (alprazolam, midazolam) wraz ze skojarzeniem netupitantu i palonosetronu chlorowodoru, należy wziąć pod uwagę potencjalne zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu.

Serotonergiczne produkty lecznicze (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych produktów leczniczych serotonergicznych (w tym SSRI, takich jak fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram lub escitalopram, oraz SNRI, takich jak wenlafaksyna lub duloksetyna) (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu leczniczego Akynzeo

Netupitant jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A4, dlatego jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 może wpływać na stężenie netupitantu w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. Ketokonazolem) i unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. Ryfampicyną). Ponadto ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustnie substancje czynne o wąskim zakresie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie za pośrednictwem CYP3A4, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna.

Wpływ ketokonazolu i ryfampicyny

Jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 – ketokonazolu – i kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu podawanych doustnie powodowało zwiększenie AUC netupitantu 1,8-krotnie oraz C_{max} 1,3-krotnie, w porównaniu do podania wyłącznie produktu leczniczego Akynzeo. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu. Jednoczesne stosowanie induktora CYP3A4 – ryfampicyny – i produktu leczniczego Akynzeo podawanego doustnie powodowało zmniejszenie AUC netupitantu 5,2-krotnie oraz C_{max} 2,6-krotnie. Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. Ketokonazolem) i unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. Ryfampicyną).

Pozostałe interakcje

Nie wydaje się prawdopodobne, aby proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, zawierający skojarzenie fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru wchodził w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny P (P-gp). Netupitant nie jest substratem P-gp. Po podaniu netupitantu w 8. Dniu 12-dniowego schematu dawkowania digoksyny nie zaobserwowano zmian w farmakokinetyce digoksyny.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby fosnetupitant, netupitant oraz jego metabolity powodowały hamowanie transportera pompy lekowej BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, białko oporności raka piersi).

Dane z badań *in vitro* wykazały, że fosnetupitant hamuje UGT2B7/UGT2B15, a netupitant hamuje UGT2B7. Nie określono nasilenia tego działania w warunkach klinicznych. Należy więc zachować ostrożność podczas stosowania netupitantu i fosnetupitantu w połączeniu z podawanymi doustnie substratami tego enzymu (np. Zydowudyną, kwasem walproinowym, morfiną).

Dane z badań *in vitro* wskazują, że netupitant hamuje transporter pompy lekowej BCRP. Znaczenie kliniczne tego działania nie zostało określone.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że netupitant jest inhibitorem P-gp. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach netupitant nie miał wpływu na ekspozycję na digoksynę, znany substrat P-gp. C_{max} netupitantu było zwiększone 1,09-krotnie [90% CI 0,9-1,31]. Nie jest wykluczone, że efekt ten może być bardziej wyraźny, a przez to istotny klinicznie u pacjentów chorych na raka, szczególnie z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania netupitantu z digoksyną lub innymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran, czy kolchicina.

Interakcje farmakodynamiczne

Akynzeo zawiera antagonistę receptora 5-HT₃ – palonosetron – który może zwiększać wydłużenie odstępu QT. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, w tym między innymi lewofloksacyną, amitryptyliną, alfuzosyną, azytromycyną, trójtlenkiem arsenu (patrz punkt 4.4).

Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania skojarzenia fosnetupitantu i palonosetronu z produktami leczniczymi znanymi z wywoływania hipokaliemii, takimi jak ampicylina, albuterol, terbutalina, furosemid, tiazidy, lub produktami leczniczymi znanymi z wywoływania bradykardii, takimi jak beta-adrenolityki, werapamil, diltiazem, naparstnica i leki przeciwartmiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być w ciąży i zachodzić w ciążę podczas leczenia proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawierającym skojarzenie fosnetupitantu i palonosetronu. U wszystkich kobiet przed menopauzą, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić test ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i w okresie do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Fosnetupitant

Brak danych dotyczących stosowania fosnetupitantu lub netupitantu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne u królików bez marginesu bezpieczeństwa (patrz punkt 5.3).

Palonosetron

Brak danych dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w okresie ciąży. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu palonosetronu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczy Akynzeo jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy palonosetron lub netupitant przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Akynzeo podczas karmienia piersią. Podczas leczenia tym produktem leczniczym oraz w okresie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Fosnetupitant

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

Palonosetron

W badaniu na szczurach obserwowano zwyrodnienie nabłonka kanalików nasiennych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produktu leczniczy Akynzeo wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na to, że produkt leczniczy może powodować zawroty głowy, senność lub zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli te objawy wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Akynzeo były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania MedDRA.

Częstość występowania klasyfikuje się w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			Zapalenie pęcherza
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukocytoza	Limfocytoza
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Bezsennaść	Ostra psychoza
			Zmiany nastroju
			Zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Niedoczulica
			Senność
<i>Zaburzenia oka</i>			Zapalenie spojówek
			Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy	Szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>		Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia	Zaburzenia rytmu serca
		Kardiomiopatia	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia
		Zaburzenia przewodzenia	Blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo – komorowego
		Tachykardia	Blok prawej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
			Niedomykalność zastawki mitralnej
			Niedokrwienie mięśnia sercowego
			Dodatkowe skurcze komorowe
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nadciśnienie tętnicze	Napadowe zaczerwienienie skóry
			Niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Czkawka	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcie	Rozdęcie jamy brzusznej	Suchość w jamie ustnej
		Ból brzucha	Dysfagia
		Biegunka	Odbijanie
		Dyspepsja	Żylaki odbytu
		Wzdęcia	Obłożony język
		Nudności	Wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Łysienie	Rumień
		Pokrzywka	Świąd
			Wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Ból pleców
			Ból kończyn

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Osłabienie	Uczucie gorąca
			Ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca
			Nietypowy smak produktu leczniczego
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej MB we krwi
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi
			Obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie
			Nieprawidłowości dotyczące odcinka ST-T w elektrokardiogramie
			Zwiększenie stężenia mioglobiny we krwi
			Zwiększenie liczby neutrofilów
			Zwiększone stężenie troponiny

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że profil działań niepożądanych jest najczęściej podobny do profilu obserwowanego w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Netupitant:

Nie stwierdzono częstego występowania działań niepożądanych zależnych od netupitantu, nowego składnika produktu złożonego.

Palonosetron:

Opisywano przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 0,75 mg.

Ponadto podczas stosowania palonosetronu doustnie obserwowano obrzęk oczu, duszność oraz ból mięśni. Nie obserwowano występowania tych działań niepożądanych podczas badań skojarzenia netupitantu i palonosetronu chlorowodoru. Wszystkie te działania niepożądane występowały niezbyt często.

Po wprowadzeniu do obrotu palonosetronu podawanego dożylnie bardzo rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych oraz wstrząsu. Objawy mogą obejmować pokrzywkę, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie ucisku w gardle, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, utratę przytomności.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania palonosetronu w monoterapii. Objawy mogą obejmować drżenie, pobudzenie, pocenie się, ruchy miokloniczne, hipertonię i gorączkę.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Akynzeo 235 mg + 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji był podobny do profilu obserwowanego w przypadku produktu leczniczego Akynzeo 300 mg + 0,5 mg kapsułki twarde.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie doświadczenia u zdrowych osób poddanych ekspozycji na doustną dawkę 600 mg netupitantu w skojarzeniu z dawką 1,50 mg palonosetronu, do potencjalnych ostrych objawów przedawkowania należą: ból głowy, zawroty głowy, zaparcie, lęk, kołatanie serca, euforyczny nastrój i ból nóg. W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Ze względu na działanie przeciwwymiotne netupitantu i palonosetronu, wywołanie wymiotów za pomocą produktów leczniczych może być nieskuteczne. Nie przeprowadzono badań dotyczących dializy. Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji palonosetronu i netupitantu, wydaje się mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃, kod ATC: A04AA55.

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK₁) substancji P.

Fosnetupitant jest prolekiem netupitantu, a po podaniu dożylnym ulega szybkiemu przekształceniu w netupitant (patrz punkt 5.2).

Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT₃ znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny.

Wykazano, że opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK₁) z grupy tachykinin (występujących powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym). W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P.

Wykazano, że netupitant przenika barierę krew-mózg. Po podaniu dawki 300 mg netupitantu zajętość receptora NK₁ w prążkowie wynosiła 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% oraz 76,0% odpowiednio po 6, 24, 48, 72 oraz 96 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch osobnych głównych badaniach klinicznych wykazano, że doustne podanie produktu leczniczego Akynzeo w połączeniu z deksametazonem zapobiega ostrym oraz opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Badanie chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym (ang. Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)

W wielośrodkowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym w grupie 694 pacjentów chorych na raka, otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę (mediana dawki = 75 mg/m²), porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki netupitantu w połączeniu z doustną dawką palonosetronu wobec pojedynczej, doustnej dawki palonosetronu. Skuteczność produktu leczniczego Akynzeo oceniono u 135 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą, doustną dawkę (300 mg netupitantu oraz 0,5 mg palonosetronu) oraz u 136 pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie doustną dawkę 0,5 mg palonosetronu.

Schematy leczenia dla grup produktu leczniczego Akynzeo oraz palonosetronu w dawce 0,5 mg przedstawiono w poniższej tabeli 2.

Tabela 6. Schematy doustnego leczenia przeciwwymiotnego – Badanie HEC

Schemat leczenia	Dzień 1	Dni 2 – 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Deksametazon 12 mg	Deksametazon 8 mg raz na dobę
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 20 mg	Deksametazon 8 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był współczynnik odpowiedzi całkowitej (określony jako brak wymiotów, brak konieczności doraźnego podania leków przeciwwymiotnych) w ciągu 120 godzin (faza całkowita) od rozpoczęcia podawania chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Podsumowanie kluczowych wyników tego badania przedstawiono w poniższej tabeli 3.

Tabela 7. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę wykazujących odpowiedź na leczenie według grupy i fazy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Pierwszorzędowny punkt końcowy			
Odpowiedź całkowita			
Cały okres [§]	89,6	76,5	0,004
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita			
Faza ostra [‡]	98,5	89,7	0,007

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Faza opóźniona [‡]	90,4	80,1	0,018
Brak wymiotów			
Faza ostra	98,5	89,7	0,007
Faza opóźniona	91,9	80,1	0,006
Faza całkowita	91,1	76,5	0,001
Brak istotnych nudności			
Faza ostra	98,5	93,4	0,050
Faza opóźniona	90,4	80,9	0,004
Faza całkowita	89,6	79,4	0,021

[‡]Faza ostra: 0 do 24 godzin od podania cisplatyny.

[†]Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od podania cisplatyny.

[§]Faza całkowita: 0 do 120 godzin od podania cisplatyny.

Badanie chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym (ang. Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC)

W wielośrodkowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją czynną badaniu oceniającym przewagę, porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki produktu leczniczego Akynzeo wobec pojedynczej, doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu u pacjentów chorych na raka skierowanych do pierwszego cyklu leczenia złośliwego, łitego guza antracykliną oraz cyklofosfamidem. W czasie, w którym prowadzono badanie schemat leczenia antracykliną w połączeniu z cyklofosfamidem uznawano za posiadający umiarkowane działanie wymiotne. Aktualne wytyczne określają tego typu schematy jako posiadające silne działanie wymiotne.

Wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą, doustną dawkę deksametazonu.

Tabela 8. Schematy doustnego leczenia przeciwwymiotnego – Badanie MEC

Schemat leczenia	Dzień 1	Dni 2 – 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Deksametazon 12 mg	Brak leczenia przeciwwymiotnego
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 20 mg	Brak leczenia przeciwwymiotnego

Po zakończeniu cyklu 1, pacjenci mieli możliwość wzięcia udziału w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli leczenia tym samym schematem, co w cyklu 1. Wyjściowo nie określono limitu następujących po sobie cykli dla żadnego z pacjentów. Całkowita liczba 1450 pacjentów (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) otrzymała leczenie. Spośród tych pacjentów, 1438 (98,8%) ukończyło cykl 1 oraz 1286 (88,4%) kontynuowało leczenie w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Całkowita liczba 907 pacjentów (62,3%) zakończyła udział w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Maksymalna liczba cykli leczenia wynosiła 8.

Całkowita liczba 724 pacjentów (99,9%) była leczona cyklofosfamidem. Wszyscy pacjenci byli dodatkowo leczeni albo doksorubicyną (68,0%), albo epirubicyną (32,0%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był współczynnik odpowiedzi całkowitej w fazie opóźnionej, 25-120 godzin od momentu rozpoczęcia podawania chemioterapii.

Podsumowanie kluczowych wyników tego badania przedstawiono w poniższej tabeli 5.

Tabela 9. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracyklinę i cyklofosfamid wykazujących odpowiedź na leczenie według grupy i fazy – cykl 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	wartość p*
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odpowiedź całkowita Faza opóźniona [†]	76,9	69,5	0,001
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita Faza ostra [‡]	88,4	85,0	0,047
Faza całkowita [§]	74,3	66,6	0,001
Brak wymiotów			
Faza ostra	90,9	87,3	0,025
Faza opóźniona	81,8	75,6	0,004
Faza całkowita	79,8	72,1	<0,001
Brak istotnych nudności			
Faza ostra	87,3	87,9	nieznaczące
Faza opóźniona	76,9	71,3	0,014
Faza całkowita	74,6	69,1	0,020

* wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszela, stratyfikowana według przedziału wiekowego i regionu.

[‡]Faza ostra: 0 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

[†]Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

[§]Faza całkowita: 0 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

Pacjenci kontynuowali leczenie w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Maksymalna liczba dodatkowych cykli leczenia wynosiła 7. Aktywność przeciwwymiotna produktu leczniczego Akynzeo utrzymywała się w kolejnych cyklach u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

Wpływ nudności i wymiotów na życie codzienne pacjentów oceniono za pomocą skali *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono żadnego wpływu na życie codzienne był większy o 6,3% (p = 0,005) w grupie produktu leczniczego Akynzeo (78,5%), w porównaniu do grupy palonosetronu (72,1%).

Badanie bezpieczeństwa w wielu cyklach leczenia chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym lub chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym

Do osobnego badania zrandomizowano 413 pacjentów, otrzymujących pierwszy oraz kolejne cykle chemioterapii (schematy leczenia zawierające karboplatynę, cisplatynę, oksaliplatynę oraz doksorubicynę), z czego 309 zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Akynzeo a 104 do grupy otrzymującej aprepitant oraz palonosetron. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie uległy zmianie w żadnym z cykli chemioterapii.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Akynzeo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej PIP w dopuszczonym wskazaniu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Netupitant

Dane dotyczące całkowitej biodostępności netupitantu u ludzi nie są dostępne. W oparciu o dane z dwóch badań, w których podawano netupitant dożylnie, szacuje się, że biodostępność u ludzi jest większa niż 60%.

W badaniach, w których podawano pojedynczą dawkę doustną, stężenie netupitantu w osoczu było oznaczalne od 15 minut do 3 godzin po podaniu. Po wchłanianiu pierwszego rzędu stężenie w osoczu osiąga C_{max} po około 5 godzinach. Obserwowano ponadproporcjonalne zwiększenie parametrów C_{max} oraz AUC w zakresie dawek od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu, maksymalne stężenie netupitantu w osoczu (C_{max}) wynosiło 486 ± 268 ng/ml (średnia \pm odchylenie standardowe), mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosiła 5,25 godziny, natomiast AUC 15032 ± 6858 h.ng/ml. W zbiorczej analizie wykazano, że u kobiet występuje większa w porównaniu do mężczyzn ekspozycja na netupitant. C_{max} było zwiększone 1,31-krotnie, AUC 1,02-krotnie, natomiast okres półtrwania 1,36-krotnie.

AUC_{0-∞} oraz C_{max} netupitantu były zwiększone po posiłku wysokotłuszczowym odpowiednio 1,1-krotnie i 1,2-krotnie.

Fosnetupitant

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo w 30-minutowej infuzji u zdrowych uczestników i pacjentów chorych na raka, C_{max} fosnetupitantu osiągnęto na koniec infuzji przy pozornym końcowym okresie półtrwania wynoszącym poniżej 1 godziny. W ciągu 30 minut od zakończenia infuzji, stężenie fosnetupitantu zmniejszyło się do wartości poniżej 1% C_{max} . Parametry farmakokinetyczne netupitantu i palonosetronu były podobne do parametrów obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Akynzeo 300 mg + 0,5 mg kapsułki twarde.

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne (średnia i CV%) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zdrowym ochotnikom (ang. *Healthy volunteers*, HV) i pacjentom chorym na raka

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron²
C_{max} (ng/ml)	HV	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Chorzy	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	HV	0,5 (0,25–0,5)	0,5 (0,5–0,4)	0,55
	Chorzy	0,5 (0,5–0,6)	0,6 (0,5–4)	0,6 (0,5–6)
AUC (ng·h/ml)	HV	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Chorzy	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	HV	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Chorzy	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹Mediana (min.–maks.). ²Bolus dożylny u HV.

Wartości C_{max} i AUC fosnetupitantu były mniejsze u chorych niż u zdrowych uczestników, mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa na netupitant była porównywalna.

U zdrowych uczestników obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na fosnetupitant przy zwiększeniu dawki fosnetupitantu z 17,6 mg do 353 mg.

Palonosetron

Po podaniu doustnym palonosetron jest dobrze wchłaniany. Całkowita biodostępność osiąga 97%. Po podaniu pojedynczych dawek doustnych zdrowym ochotnikom, z wykorzystaniem roztworu buforującego, średnie maksymalne stężenie palonosetronu (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$) były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 3,0 do 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała (mc.). U 36 zdrowych mężczyzn i kobiet, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu, maksymalne stężenie palonosetronu w osoczu (C_{max}) wynosiło $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast czas, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosił $5,1 \pm 1,7$ godziny. U kobiet ($n=18$), średnie AUC oraz średnie C_{max} były większe niż u mężczyzn ($n=18$), o odpowiednio 35% i 26%. U 12 pacjentów chorych na raka, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu godzinę przed chemioterapią, C_{max} wynosiło $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, natomiast T_{max} wynosiło $5,1 \pm 5,9$ godzin. AUC było większe o 30% u pacjentów chorych na raka, w porównaniu do zdrowych ochotników. Wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na C_{max} i AUC palonosetronu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Netupitant

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg pacjentom chorym na raka rozmieszczenie netupitantu było charakterystyczne dla modelu dwukompartamentowego, z szacowaną wartością klirensu ogólnoustrojowego wynoszącą 20,5 l/h oraz dużą objętością dystrybucji w kompartmentcie centralnym (486 l). Wiązanie z białkami osocza netupitantu oraz jego dwóch głównych metabolitów M1 oraz M3 jest większe niż 99% w zakresie stężeń od 10 do 1500 ng/ml. Trzeci główny metabolit, M2, wiąże się z białkami osocza w ponad 97%.

Fosnetupitant

Średnia \pm SD objętość dystrybucji (V_z) fosnetupitantu u zdrowych uczestników i u chorych wynosiła odpowiednio 124 ± 76 l i 296 ± 535 l. Stopień wiązania fosnetupitantu z białkami osocza ludzkiego wynosił 92% przy stężeniu 1 mikromola i 95% przy stężeniu 10 mikromoli. Wolna frakcja leku mieściła się w zakresie 5–8%.

Palonosetron

Objętość dystrybucji palonosetronu wynosi około $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Około 62% palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Netupitant

Po doustnym podaniu netupitantu w dawkach 30 mg i większych, w ludzkim osoczu zidentyfikowano trzy metabolity (pochodna demetylowa M1, N-tlenek M2 oraz pochodna hydroksylowo – metylowa M3). Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że w metabolizmie netupitantu uczestniczą CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP2D6 oraz CYP2C9. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu średnia wartość współczynnika stężenie netupitantu w osoczu/radioaktywność w osoczu mieściła się w zakresie od 0,13 do 0,49 w ciągu 96 godzin od podania. Wartości współczynnika były zależne od czasu. Wartości zmniejszały się stopniowo po upływie 24 godzin od podania dawki, co wskazuje na szybki metabolizm netupitantu. Średnie C_{max} metabolitów M1, M2 oraz M3 wynosiło odpowiednio około 11%, 47% oraz 16% stężenia związku macierzystego. Metabolit M2 posiadał najniższe AUC w stosunku do związku macierzystego (14%), podczas gdy AUC metabolitów M1 oraz M3 wynosiło odpowiednio 29% i 33% związku macierzystego. Wszystkie metabolity, M1, M2 oraz M3, wykazały aktywność farmakodynamiczną w zwierzęcym modelu farmakodynamicznym. Metabolit M3 wykazywał największą, a metabolit M2 najmniejszą aktywność.

Fosnetupitant

W warunkach *in vivo* fosnetupitant jest szybko przekształcany w netupitant na drodze metabolicznej hydrolizy. U pacjentów otrzymujących dożylnie produkt leczniczy Akynzeo 235 mg + 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ekspozycja na netupitant była 17 razy większa niż ekspozycja na fosnetupitant, co określono na podstawie stosunku AUC. Z uwolnionego

netupitantu szybko powstawały metabolity netupitantu M1, M2 i M3. U chorych ekspozycja na metabolity M1, M2 i M3 wynosiła odpowiednio 32%, 21% i 28% ekspozycji na netupitant, co określono na podstawie stosunku AUC. Mediana t_{max} w przypadku metabolitów M1, M2 i M3 wynosiła odpowiednio 12, 2 i 12 godzin.

Palonosetron

Palonosetron jest eliminowany wieloma drogami. Około 50% jest metabolizowane do dwóch głównych metabolitów: N-tlenku palonosetronu oraz 6-S-hydroksypalonosetronu. Każdy z tych metabolitów wykazuje mniej niż 1% aktywności palonosetronu w blokowaniu receptora 5-HT₃. Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że w metabolizmie palonosetronu uczestniczy CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu CYP3A4 oraz CYP1A2. Kliniczne parametry farmakokinetyczne nie różnią się jednak istotnie pomiędzy pacjentami wolno i szybko metabolizującymi substraty CYP2D6.

Eliminacja

Netupitant

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo, netupitant jest eliminowany w sposób wielowykładniczy. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 88 godzin u pacjentów chorych na raka.

Klirens nerkowy nie ma znaczenia jako droga eliminacji dla związków podobnych do netupitantu. Średni odsetek dawki doustnej netupitantu wydalanej z moczem w postaci niezmienionej wynosi mniej niż 1%. W moczu i w stolcu stwierdzono odpowiednio 3,95% oraz 70,7% radioaktywności. Około połowa radioaktywności po podaniu doustnym znakowanego węglem ¹⁴C netupitantu została odzyskana z moczem i w kale w ciągu 120 godzin od podania dawki. Oszacowano, że całkowita eliminacja tymi drogami następuje po 29-30 dniach od podania dawki.

Fosnetupitant

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Akynzeo 235 mg + 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, stężenie fosnetupitantu w osoczu mało zgodnie z profilem dwuwykładniczym. Po upływie 30 minut od zakończenia infuzji średnie stężenie fosnetupitantu w osoczu było mniejsze niż 1% C_{max} .

Palonosetron

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 0,75 mg palonosetronu znakowanego węglem ¹⁴C sześciu zdrowym ochotnikom, 85% do 93% całkowitej radioaktywności zostało wydalone z moczem, natomiast 5% do 8% z kałem. Ilość palonosetronu w postaci niezmienionej wydalona z moczem stanowiła około 40% podanej dawki. U zdrowych ochotników, po podaniu kapsułki zawierającej 0,5 mg palonosetronu, okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) palonosetronu wynosił 37 ± 12 godzin (średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast u pacjentów chorych na raka $t_{1/2}$ wynosił 48 ± 19 godzin. Po podaniu pojedynczej, dożylnej dawki około 0,75 mg palonosetronu klirens ogólnoustrojowy palonosetronu u zdrowych ochotników wynosił 160 ± 35 ml/h/kg mc. (średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast klirens nerkowy $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Netupitant

Stężenia maksymalne oraz całkowita ekspozycja na netupitant były większe u pacjentów z łagodnymi (n=8), umiarkowanymi (n=8) oraz ciężkimi (n=2) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z dopasowanymi zdrowymi ochotnikami, jednak obserwowano wyraźne różnice osobnicze zarówno u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jak i u zdrowych ochotników. Ekspozycja na netupitant (C_{max} , AUC_{0-12} oraz $AUC_{0-\infty}$), w porównaniu do zdrowych ochotników, była większa o odpowiednio 11%, 28% oraz 19% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 70%, 88% oraz 143% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest więc konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności

wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ≥ 9) są ograniczone.

Palonosetron

W porównaniu do zdrowych ochotników, zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens ogólnoustrojowy palonosetronu. Okres półtrwania w fazie eliminacji oraz średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednak zmniejszenie dawki u tych pacjentów nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Netupitant

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających stosowanie netupitantu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu ADME (ang. Absorption, distribution, metabolism, excretion – wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, eliminacja) mniej niż 5% związków pochodzących z netupitantu było wydalanych z moczem oraz mniej niż 1% dawki netupitantu było wydalane z moczem w postaci niezmienionej, dlatego kumulacja netupitantu lub jego metabolitów po podaniu pojedynczej dawki jest nieistotna. Ponadto, badanie farmakokinetyki populacyjnej wykazało brak związku pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi netupitantu a markerami zaburzeń czynności nerek.

Palonosetron

Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny obserwowano również zmniejszony klirens palonosetronu, jednak to zmniejszenie nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na palonosetron.

Produkt leczniczy Akynzeo może być podawany bez dostosowania dawki pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Nie oceniano stosowania netupitantu, ani palonosetronu, u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Palonosetron

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Badania niekliniczne wykazały, że palonosetron, wyłącznie w bardzo dużych stężeniach, może blokować kanały jonowe biorące udział w de- i repolaryzacji komórek oraz wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego. W miesięcznym badaniu doustnych dawek wielokrotnych u szczurów obserwowano występowanie zależnego od palonosetronu zwyrodnienia nabłonka kanalików nasiennych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i zarodkowy, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy. Dostępne są tylko ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczące przenikania przez łożysko (patrz punkt 4.6). Palonosetron nie jest mutagenny. Duże dawki palonosetronu (każda prowadząca do co najmniej 15 razy większej ekspozycji, niż po dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi), podawane codziennie przez okres dwóch lat powodowały zwiększenie częstości występowania guzów wątroby, nowotworów endokrynnych (tarczycy, przysadki, rdzenia nadnerczy) oraz skóry u szczurów, ale nie u myszy. Mechanizm działania nie został w pełni poznany, jednak biorąc pod uwagę wielkość użytych dawek oraz fakt, że produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania u ludzi, obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne.

Netupitant oraz skojarzenie netupitantu i palonosetronu

W nieklinicznych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badaniach toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Po wielokrotnym podaniu netupitantu, u szczurów i psów obserwowano fosfolipidozę (piankowate makrofagi). Zmiany te ustępowały całkowicie lub częściowo w okresie zdrowienia. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Badania niekliniczne wykazały, że netupitant i jego metabolity oraz skojarzenie palonosetronem, wyłącznie w bardzo dużych stężeniach, może blokować kanały jonowe biorące udział w de- i repolaryzacji komórek oraz wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu netupitantu na rozrodczość nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy. Obserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń położenia kończyn i łap u płodu, łączenia segmentów mostka płodowego oraz agenezję dodatkowego płata płuca u królików, którym podawano netupitant w dawkach 10 mg/kg mc./dobę lub większych w czasie organogenezy. W pilotażowym badaniu ustalającym dawkę u królików, w grupie otrzymującej dawkę 30 mg/kg mc./dobę, u czterech płodów z jednego miotu zaobserwowano rozszczep podniebienia, małopocze oraz afakie. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. Dane z badań na zwierzętach dotyczących przenikania netupitantu przez łożysko i do mleka nie są dostępne. Netupitant nie jest mutageny.

Fosnetupitant

Codziennie podawanie dożylnie fosnetupitantu szczurom (przy ekspozycji 3-krotnie przekraczającej AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej, podawanej w każdym cyklu chemioterapii) w okresie organogenezy skutkowało opóźnionym kostnieniem kości łonowej. Nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu w przypadku codziennego podawania fosnetupitantu szczurom w dawce do 13 mg/kg mc. (2-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii). Ze względu na ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej na fosnetupitant u ciężarnych samic szczurów, nie jest możliwe przedstawienie na podstawie AUC porównania ekspozycji na fosnetupitant u szczurów i ludzi. Zaobserwowano nasilenie resorpcji w przypadku codziennego podawania fosnetupitantu królikom w dawce 6 mg/kg mc./dobę i większej (9-krotność AUC fosnetupitantu stosowanego u ludzi i 0,4-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii) w okresie organogenezy. Nie zaobserwowano żadnych działań u królików przy dawce 3 mg/kg mc./dobę (5,4-krotność AUC fosnetupitantu stosowanego u ludzi i 0,4-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej, podawanej w każdym cyklu chemioterapii). Codziennie podawanie dożylnie fosnetupitantu szczurom w dawce 39 mg/kg mc. (3-krotność AUC netupitantu w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii) w czasie organogenezy aż do laktacji, skutkowało mniejszą masą ciała potomstwa od urodzenia po dojrzenie i opóźnionym rozwojem fizycznym (oddzielenie małżowiny usznej, otwarcie oczu, separacja napletka). Działania te wiązały się z działaniami toksycznymi dla matki (zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożywania pokarmu). Nie zaobserwowano żadnych działań u potomstwa i matek przy dawce 13 mg/kg mc./dobę (2-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii).

Skojarzenie fosnetupitantu i palonosetronu

Podanie dożylnie i dotętnicze u królików: zaobserwowano kliniczne objawy przedmiotowe w postaci bardzo mało nasilonego lub łagodnego rumienia. Nie stwierdzono żadnych zmian w badaniu mikroskopowym.

Podanie okołozylne (niezamierzona droga podania/nieprawidłowe podanie) u królików: zaobserwowano kliniczne objawy przedmiotowe w postaci bardzo mało nasilonego lub łagodnego rumienia i bardzo mało nasilonego obrzęku. W badaniu mikroskopijnym zaobserwowano przewlekły

stan zapalny skóry (o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego) i rozrost naskórka (o nasileniu od minimalnego do łagodnego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Disodu edetynian (E 386)

Sodu wodorotlenek (E 524) (do dostosowania pH)

Kwas solny (E 507) (1 M do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Akynzeo proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, jest niezgodny z roztworami zawierającymi dwuwartościowe kationy (np. Ca^{2+} , Mg^{2+}), w tym roztworem Hartmanna i roztworem Ringera z mleczanami.

Produktu leczniczego Akynzeo proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji nie należy jednocześnie podawać w infuzji ani mieszać z innymi dożylnymi substancjami, dodatkami bądź produktami leczniczymi, chyba że wykazano ich zgodność. Jeśli użyto tej samej linii infuzyjnej do infuzji kilku różnych produktów leczniczych po sobie, przed infuzją i po infuzji produktu leczniczego Akynzeo należy przemyć linię roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Okres ważności

5 lat.

Roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Produkt leczniczy należy rozcieńczyć natychmiast po rekonstytucji. Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną podczas stosowania po rekonstytucji i rozcieńczeniu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednodawkowe szklane fiołki 50 ml, z gumowymi korkami 20 mm i aluminiowymi kapslami 20 mm. Opakowanie zawierające 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produkt leczniczy Akynzeo musi zostać poddany rekonstytucji, a następnie rozcieńczeniu.

Przygotowanie produktu leczniczego Akynzeo

Etap 1	Stosując technikę aseptyczną, wstrzyknąć do fiolki 20 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Aby przeciwdziałać spienieniu, należy uważać, by nie wstrzykiwać rozpuszczalnika z dużą siłą, lecz podawać go do fiolki po ściance. Delikatnie poruszać fiolką przez 3 minuty. Przed rozcieńczeniem roztworu w worku infuzyjnym należy rozpuścić proszek.
Etap 2	Stosując technikę aseptyczną, przygotować fiolkę do infuzji lub worek infuzyjny napełnione 30 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
Etap 3	Rozcieńczanie należy wykonać natychmiast po rekonstytucji (zgodnie z etapem 1). Stosując technikę aseptyczną, pobrać z fiolki produktu leczniczego Akynzeo całą objętość roztworu otrzymanego po rekonstytucji i przenieść do fiolki do infuzji lub do worka infuzyjnego, napełnionych 30 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), do uzyskania całkowitej objętości 50 ml.
Etap 4	Delikatnie odwracać fiolkę lub worek aż do całkowitego rozpuszczenia.
Etap 5	Przed podaniem sprawdzić końcowy rozcieńczony roztwór, czy nie zawiera cząstek stałych i nie zmienił barwy. W przypadku zauważenia cząstek stałych i (lub) zmiany barwy fiolkę lub worek należy wyrzucić.

Produktu leczniczego Akynzeo nie wolno poddawać rekonstytucji ani mieszać z roztworami, których zgodność fizyczna i chemiczna nie została ustalona (patrz punkt 6.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1001/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.11.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akynzeo 235 mg + 0,25 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 20 ml zawiera 235 mg fosnetupitantu (w postaci chlorowodoru chlorku), co odpowiada 197,5 mg netupitantu, oraz 0,25 mg palonosetronu (w postaci chlorowodoru).

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 11,75 mg fosnetupitantu, co odpowiada 9,87 mg netupitantu, oraz 0,0125 mg palonosetronu.

1 ml roztworu otrzymanego po rozcieńczeniu zawiera 4,7 mg fosnetupitantu, co odpowiada 3,95 mg netupitantu, oraz 0,005 mg palonosetronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 24,4 mg sodu.

W przypadku rozcieńczenia roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór końcowy zawiera około 202 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Akynzeo jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 235 mg/0,25 mg (uzyskana po rozcieńczeniu koncentratu zawartego w jednej fiołce) podane w infuzji w ciągu 30 minut, rozpoczynanej około 30 minut przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Po zakończeniu infuzji należy przemyć linię infuzyjną tym samym roztworem nośnikowym, aby zapewnić całkowite podanie produktu leczniczego.

Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o około 50% podczas jednoczesnego stosowania ze skojarzeniem fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru (patrz punkt 4.5 oraz schematy dawkowania stosowane w badaniach klinicznych przedstawione w punkcie 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie netupitantu przez nerki jest bez znaczenia. Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie badano właściwości farmakokinetycznych palonosetronu oraz netupitantu u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek wymagających hemodializy. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania skojarzenia fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru w tej grupie pacjentów nie są dostępne. Z tego względu należy unikać stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha 5-8). Dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ≥ 9) są ograniczone. Ze względu na to, że stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na netupitant, u tych pacjentów produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Akynzeo u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie. Preferowane jest podanie dożylnie w nieprzerwanej infuzji dożylniej, trwającej 30 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaparcia

Ze względu na to, że palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, po podaniu produktu leczniczego należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit (patrz punkt 4.8).

Zespół serotoninowy

Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃ zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi, w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI). Zaleca się odpowiednią obserwację pacjentów w kierunku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

U dorosłych zdrowych ochotników, kobiet i mężczyzn, po podaniu doustnym dawki 200 mg lub 600 mg netupitantu w połączeniu z podaniem doustnym odpowiednio 0,5 mg lub 1,5 mg palonosetronu, przeprowadzono badanie elektrokardiograficzne (EKG). Badanie wykazało brak klinicznie istotnego wpływu na parametry EKG: największa wartość estymacji punktowej odstępu QTc skorygowana z uwzględnieniem placebo i wartości początkowej wynosiła 7,0 ms (jednostronny, 95% przedział ufności 8,8 ms) i była obserwowana 16 godzin po podaniu dawek supratherapeutycznych (600 mg netupitantu oraz 1,5 mg palonosetronu). Górny 95% przedział ufności dla wartości estymacji punktowej odstępu QTc skorygowanej z uwzględnieniem placebo i wartości początkowej niezmiennie mieścił się w zakresie 10 ms we wszystkich punktach czasowych w ciągu 2 dni od podania produktu leczniczego w ramach badania.

Ze względu na to, że skojarzenie netupitantu i palonosetronu chlorowodoru zawiera antagonistę receptora 5-HT₃, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Dotyczy to pacjentów, u których w wywiadzie pacjenta lub rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwarrytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przed podaniem produktu leczniczego należy wyrównać niedobory wynikające z hipokaliemii i hipomagneziami.

Nie należy stosować tego produktu leczniczego w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w kolejnych dniach po podaniu chemioterapii, jeśli nie wiąże się to z podaniem innej chemioterapii.

Nie należy stosować tego produktu leczniczego w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po podaniu chemioterapii.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ dla tej grupy pacjentów dostępne są wyłącznie ograniczone dane.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustnie substancje czynne, metabolizowane głównie za pośrednictwem CYP3A4 oraz o wąskim zakresie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii będące substratami CYP3A4

Netupitant jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze stosowane w chemioterapii, będące substratami CYP3A4, np. docetaksel (patrz punkt 4.5). Dlatego należy monitorować pacjentów w kierunku zwiększonej toksyczności produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, będących substratami CYP3A4, w tym irynotekanu. Ponadto netupitant może wpływać na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, które wymagają aktywacji poprzez metabolizm za pośrednictwem CYP3A4.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera około 24,4 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,22% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

W przypadku rozcieńczenia roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór końcowy zawiera około 202 mg sodu na dawkę, co odpowiada 10,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym fosnetupitant jest szybko przekształcany w netupitant. Prawdopodobne jest wystąpienie interakcji podanego dożylnie fosnetupitantu z innymi produktami leczniczymi, zawierającymi substancje czynne wchodzące w interakcje z doustnym netupitantem. Poniższe informacje pozyskano z badań dotyczących doustnego netupitantu oraz badań, w których podawano fosnetupitant dożylnie.

U ludzi netupitant jest wydalany głównie w metabolizmie wątrobowym, za pośrednictwem CYP3A4. Wydalanie przez nerki jest bez znaczenia. U ludzi, w dawce 300 mg, netupitant jest substratem i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Palonosetron jest wydalany zarówno przez nerki, jak i poprzez szlaki metaboliczne, w których uczestniczy wiele enzymów CYP. Palonosetron jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP2D6, przy niewielkim udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP1A2. W oparciu o dane z badań *in vitro*, palonosetron nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów cytochromu P450 w stopniu istotnym klinicznie.

Interakcje pomiędzy podawanymi doustnie netupitantem i palonosetronem

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy podawanymi doustnie netupitantem i palonosetronem.

Interakcje z substratami CYP3A4

Deksametazon

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu lub pojedynczej dożylnej dawki 235 mg fosnetupitantu z deksametazonem (schemat dawkowania: 20 mg Dnia 1, następnie 8 mg dwa razy na dobę w Dniach 2-4) istotnie zwiększało ekspozycję na deksametazon w sposób zależny od czasu i dawki. Podczas jednoczesnego stosowania z netupitantem w dawce 300 mg lub fosnetupitantem w dawce 235 mg pole pod krzywą $AUC_{84-\infty}$ (Dzień 4) deksametazonu zwiększyło się 2,4-krotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z deksametazonem, profil farmakokinetyczny netupitantu nie zmieniał się.

Dlatego doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o około 50% podczas jednoczesnego stosowania ze skojarzeniem fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii (docetaksel, etopozyd, cyklofosfamid)

Podczas jednoczesnego stosowania z kapsułkami zawierającymi skojarzenie netupitantu i palonosetronu podawanymi doustnie ekspozycja na docetaksel i etopozyd była zwiększona o odpowiednio 37% i 21%. Podczas jednoczesnego stosowania netupitantu i cyklofosfamidu nie obserwowano jednoznacznego wpływu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Kapsułki zawierające skojarzenie netupitantu i palonosetronu podawane jednocześnie z pojedynczą doustną dawką 60 µg etynyloestradiolu oraz 300 µg lewonorgestrelu nie miały istotnego wpływu na AUC etynyloestradiolu i zwiększały AUC lewonorgestrelu 1,4-krotnie. Znaczenie kliniczne wpływu na skuteczność środków antykoncepcyjnych jest pomijalne. Nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce netupitantu i palonosetronu.

Erytromycyna i midazolam

Jednoczesne stosowanie podawanego doustnie netupitantu z erytromycyną oraz midazolamem powodowało zwiększenie ekspozycji, odpowiednio 1,3 i 2,4-krotnie. Uznano, że nie ma to znaczenia klinicznego. Jednoczesne podawanie midazolamu lub erytromycyny nie miało wpływu na profil farmakokinetyczny netupitantu. W przypadku jednoczesnego stosowania midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A4 (alprazolam, midazolam) wraz ze skojarzeniem netupitantu i palonosetronu chlorowodoru, należy wziąć pod uwagę potencjalne zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu.

Serotoninergiczne produkty lecznicze (np. SSRI i SNRI)

Opisywano przypadki zespołu serotoninowego w następstwie jednoczesnego stosowania antagonistów receptora 5-HT₃ oraz innych produktów leczniczych serotoninergicznych (w tym SSRI, takich jak fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram lub escitalopram, oraz SNRI, takich jak wenlafaksyna lub duloksetyna) (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu leczniczego Akynzeo

Netupitant jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A4, dlatego jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 może wpływać na stężenie netupitantu w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) i unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną). Ponadto ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustnie substancje czynne o wąskim zakresie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie za pośrednictwem CYP3A4, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna.

Wpływ ketokonazolu i ryfampicyny

Jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 - ketokonazolu - i kapsułek zawierających skojarzenie netupitantu i palonosetronu podawanych doustnie powodowało zwiększenie AUC netupitantu 1,8-krotnie oraz C_{max} 1,3-krotnie, w porównaniu do podania wyłącznie produktu leczniczego Akynzeo. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu. Jednoczesne stosowanie induktora CYP3A4 - ryfampicyny - i produktu leczniczego Akynzeo podawanego doustnie powodowało zmniejszenie AUC netupitantu 5,2-krotnie oraz C_{max} 2,6-krotnie. Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) i unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną).

Pozostałe interakcje

Nie wydaje się prawdopodobne, aby koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierający skojarzenie fosnetupitantu i palonosetronu chlorowodoru wchodził w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny P (P-gp). Netupitant nie jest substratem P-gp. Po podaniu netupitantu w 8. dniu 12-dniowego schematu dawkowania digoksyny nie zaobserwowano zmian w farmakokinetyce digoksyny.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby fosnetupitant, netupitant oraz jego metabolity powodowały hamowanie transportera pompy lekowej BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, białko oporności raka piersi).

Dane z badań *in vitro* wykazały, że fosnetupitant hamuje UGT2B7/UGT2B15, a netupitant hamuje UGT2B7. Nie określono nasilenia tego działania w warunkach klinicznych. Należy więc zachować ostrożność podczas stosowania netupitantu i fosnetupitantu w połączeniu z podawanymi doustnie substratami tego enzymu (np. zydowudyną, kwasem walproinowym, morfina).

Dane z badań *in vitro* wskazują, że netupitant hamuje transporter pompy lekowej BCRP. Znaczenie kliniczne tego działania nie zostało określone.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że netupitant jest inhibitorem P-gp. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach netupitant nie miał wpływu na ekspozycję na digoksynę, znany substrat P-gp. C_{max} netupitantu było zwiększone 1,09-krotnie [90% CI 0,9-1,31]. Nie jest wykluczone, że efekt ten może być bardziej wyraźny, a przez to istotny klinicznie u pacjentów chorych na raka, szczególnie z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania netupitantu z digoksyną lub innymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran, czy kolchicina.

Interakcje farmakodynamiczne

Akynzeo zawiera antagonistę receptora 5-HT₃ – palonosetron – który może zwiększać wydłużenie odstępu QT. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, w tym między innymi lewofloksacyną, amitryptyliną, alfuzosyną, azytromycyną, trójtlenkiem arsenu (patrz punkt 4.4).

Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania skojarzenia fosnetupitantu i palonosetronu z produktami leczniczymi znanymi z wywoływania hipokaliemii, takimi jak ampicylina, albuterol, terbutalina, furosemid, tiazydy, lub produktami leczniczymi znanymi z wywoływania bradykardii, takimi jak beta-adrenolityki, werapamil, diltiazem, glikozydy naparstnicy i leki przeciwararytmiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być w ciąży i zachodzić w ciążę podczas leczenia koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji zawierającym skojarzenie fosnetupitantu i palonosetronu. U wszystkich kobiet przed menopauzą, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić test ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i w okresie do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Fosnetupitant

Brak danych dotyczących stosowania fosnetupitantu lub netupitantu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne u królików bez marginesu bezpieczeństwa (patrz punkt 5.3).

Palonosetron

Brak danych dotyczących stosowania palonosetronu u kobiet w okresie ciąży. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu palonosetronu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczy Akynzeo jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy palonosetron lub netupitant przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Akynzeo podczas karmienia piersią. Podczas leczenia tym produktem leczniczym oraz w okresie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Fosnetupitant

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

Palonosetron

W badaniu na szczurach obserwowano zwyrodnienie nabłonka kanalików nasiennych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produktu leczniczy Akynzeo wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na to, że produkt leczniczy może powodować zawroty głowy, senność lub zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli te objawy wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Akynzeo były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania MedDRA.

Częstość występowania klasyfikuje się w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			Zapalenie pęcherza
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukocytoza	Limfocytoza
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Bezsennaść	Ostra psychoza
			Zmiany nastroju
			Zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Niedoczulica
			Senność
<i>Zaburzenia oka</i>			Zapalenie spojówek
			Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy	Szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>		Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia	Zaburzenia rytmu serca
		Kardiomiopatia	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia
		Zaburzenia przewodzenia	Blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo - komorowego
		Tachykardia	Blok prawej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
			Niedomykalność zastawki mitralnej
			Niedokrwienie mięśnia sercowego
			Dodatkowe skurcze komorowe
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nadciśnienie tętnicze	Napadowe zaczerwienienie skóry
			Niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Czkawka	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcie	Rozdęcie jamy brzusznej	Suchość w jamie ustnej
		Ból brzucha	Dysfagia
		Biegunka	Odbijanie
		Dyspepsja	Żylaki odbytu
		Wzdęcia	Obłożony język
		Nudności	Wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Łysienie	Rumień
		Pokrzywka	Świąd
			Wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Ból pleców
			Ból kończyn

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Osłabienie	Uczucie gorąca
			Ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca
			Nietypowy smak produktu leczniczego
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej MB we krwi
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi
			Obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie
			Nieprawidłowości dotyczące odcinka ST-T w elektrokardiogramie
			Zwiększenie stężenia mioglobiny we krwi
			Zwiększenie liczby neutrofilów
			Zwiększone stężenie troponiny

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że profil działań niepożądanych jest najczęściej podobny do profilu obserwowanego w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Netupitant:

Nie stwierdzono częstego występowania działań niepożądanych zależnych od netupitantu, nowego składnika produktu złożonego.

Palonosetron:

Opisywano przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 0,75 mg.

Ponadto podczas stosowania palonosetronu doustnie obserwowano obrzęk oczu, duszność oraz ból mięśni. Nie obserwowano występowania tych działań niepożądanych podczas badań skojarzenia netupitantu i palonosetronu chlorowodoru. Wszystkie te działania niepożądane występowały niezbyt często.

Po wprowadzeniu do obrotu palonosetronu podawanego dożylnie bardzo rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych oraz wstrząsu. Objawy mogą obejmować pokrzywkę, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie ucisku w gardle, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, utratę przytomności.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania palonosetronu w monoterapii. Objawy mogą obejmować drżenie, pobudzenie, pocenie się, ruchy miokloniczne, hipertonię i gorączkę.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Akynzeo 235 mg + 0,25 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji był podobny do profilu obserwowanego w przypadku produktu leczniczego Akynzeo 300 mg + 0,5 mg kapsułki twarde.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie doświadczenia u zdrowych osób poddanych ekspozycji na doustną dawkę 600 mg netupitantu w skojarzeniu z dawką 1,50 mg palonosetronu, do potencjalnych ostrych objawów przedawkowania należą: ból głowy, zawroty głowy, zaparcie, lęk, kołatanie serca, euforyczny nastrój i ból nóg. W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Ze względu na działanie przeciwwymiotne netupitantu i palonosetronu, wywołanie wymiotów za pomocą produktów leczniczych może być nieskuteczne. Nie przeprowadzono badań dotyczących dializy. Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji palonosetronu i netupitantu, wydaje się mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃, kod ATC: A04AA55.

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK₁) substancji P.

Fosnetupitant jest prolekiem netupitantu, a po podaniu dożylnym ulega szybkiemu przekształceniu w netupitant (patrz punkt 5.2).

Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT₃ znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny.

Wykazano, że opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK₁) z grupy tachykinin (występujących powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym). W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P.

Wykazano, że netupitant przenika barierę krew-mózg. Po podaniu dawki 300 mg netupitantu zajętość receptora NK₁ w prążkowie wynosiła 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% oraz 76,0% odpowiednio po 6, 24, 48, 72 oraz 96 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch osobnych głównych badaniach klinicznych wykazano, że doustne podanie produktu leczniczego Akynzeo w połączeniu z deksametazonem zapobiega ostrym oraz opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym i umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Badanie chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym (ang. Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)

W wielośrodkowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym w grupie 694 pacjentów chorych na raka, otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę (mediana dawki = 75 mg/m²), porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki netupitantu w połączeniu z doustną dawką palonosetronu wobec pojedynczej, doustnej dawki palonosetronu. Skuteczność produktu leczniczego Akynzeo oceniono u 135 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą, doustną dawkę (300 mg netupitantu oraz 0,5 mg palonosetronu) oraz u 136 pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie doustną dawkę 0,5 mg palonosetronu.

Schematy leczenia dla grup produktu leczniczego Akynzeo oraz palonosetronu w dawce 0,5 mg przedstawiono w poniższej tabeli 2.

Tabela 2. Schematy doustnego leczenia przeciwwymiotnego - Badanie HEC

Schemat leczenia	Dzień 1	Dni 2 - 4
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Deksametazon 12 mg	Deksametazon 8 mg raz na dobę
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 20 mg	Deksametazon 8 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był współczynnik odpowiedzi całkowitej (określony jako brak wymiotów, brak konieczności doraźnego podania leków przeciwwymiotnych) w ciągu 120 godzin (faza całkowita) od rozpoczęcia podawania chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym.

Podsumowanie kluczowych wyników tego badania przedstawiono w poniższej tabeli 3.

Tabela 3. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę wykazujących odpowiedź na leczenie według grupy i fazy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Pierwszorzędowny punkt końcowy			
Odpowiedź całkowita			
Cały okres [§]	89,6	76,5	0,004
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita			
Faza ostra [‡]	98,5	89,7	0,007

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Faza opóźniona [‡]	90,4	80,1	0,018
Brak wymiotów			
Faza ostra	98,5	89,7	0,007
Faza opóźniona	91,9	80,1	0,006
Faza całkowita	91,1	76,5	0,001
Brak istotnych nudności			
Faza ostra	98,5	93,4	0,050
Faza opóźniona	90,4	80,9	0,004
Faza całkowita	89,6	79,4	0,021

[‡]Faza ostra: 0 do 24 godzin od podania cisplatyny.

[†]Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od podania cisplatyny.

[§]Faza całkowita: 0 do 120 godzin od podania cisplatyny.

Badanie chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym (ang. Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC)

W wielośrodkowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją czynną badaniu oceniającym przewagę, porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki produktu leczniczego Akynzeo wobec pojedynczej, doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu u pacjentów chorych na raka skierowanych do pierwszego cyklu leczenia złośliwego, litego guza antracykliną oraz cyklofosfamidem. W czasie, w którym prowadzono badanie schemat leczenia antracykliną w połączeniu z cyklofosfamidem uznawano za posiadający umiarkowane działanie wymiotne. Aktualne wytyczne określają tego typu schematy jako posiadające silne działanie wymiotne.

Wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą, doustną dawkę deksametazonu.

Tabela 4. Schematy doustnego leczenia przeciwwymiotnego - Badanie MEC

Schemat leczenia	Dzień 1	Dni 2 - 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Deksametazon 12 mg	Brak leczenia przeciwwymiotnego
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametazon 20 mg	Brak leczenia przeciwwymiotnego

Po zakończeniu cyklu 1, pacjenci mieli możliwość wzięcia udziału w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli leczenia tym samym schematem, co w cyklu 1. Wyjściowo nie określono limitu następujących po sobie cykli dla żadnego z pacjentów. Całkowita liczba 1450 pacjentów (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) otrzymała leczenie. Spośród tych pacjentów, 1438 (98,8%) ukończyło cykl 1 oraz 1286 (88,4%) kontynuowało leczenie w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Całkowita liczba 907 pacjentów (62,3%) zakończyła udział w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Maksymalna liczba cykli leczenia wynosiła 8. Całkowita liczba 724 pacjentów (99,9%) była leczona cyklofosfamidem. Wszyscy pacjenci byli dodatkowo leczeni albo doksorubicyną (68,0%), albo epirubicyną (32,0%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był współczynnik odpowiedzi całkowitej w fazie opóźnionej, 25-120 godzin od momentu rozpoczęcia podawania chemioterapii.

Podsumowanie kluczowych wyników tego badania przedstawiono w poniższej tabeli 5.

Tabela 5. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracyklinę i cyklofosfamid wykazujących odpowiedź na leczenie według grupy i fazy - cykl 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	wartość p*
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odpowiedź całkowita Faza opóźniona [†]	76,9	69,5	0,001
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita Faza ostra [‡]	88,4	85,0	0,047
Faza całkowita [§]	74,3	66,6	0,001
Brak wymiotów Faza ostra	90,9	87,3	0,025
Faza opóźniona	81,8	75,6	0,004
Faza całkowita	79,8	72,1	<0,001
Brak istotnych nudności Faza ostra	87,3	87,9	nieznaczące
Faza opóźniona	76,9	71,3	0,014
Faza całkowita	74,6	69,1	0,020

* wartość p z testu Cochrań-Mantela-Haenszela, stratyfikowana według przedziału wiekowego i regionu.

[‡]Faza ostra: 0 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

[†]Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

[§]Faza całkowita: 0 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

Pacjenci kontynuowali leczenie w przedłużeniu badania obejmującym wiele cykli. Maksymalna liczba dodatkowych cykli leczenia wynosiła 7. Aktywność przeciwwymiotna produktu leczniczego Akynzeo utrzymywała się w kolejnych cyklach u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

Wpływ nudności i wymiotów na życie codzienne pacjentów oceniono za pomocą skali *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono żadnego wpływu na życie codzienne był większy o 6,3% (p = 0,005) w grupie produktu leczniczego Akynzeo (78,5%), w porównaniu do grupy palonosetronu (72,1%).

Badanie bezpieczeństwa w wielu cyklach leczenia chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym lub chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym

Do osobnego badania zrandomizowano 413 pacjentów, otrzymujących pierwszy oraz kolejne cykle chemioterapii (schematy leczenia zawierające karboplatynę, cisplatynę, oksaliplatynę oraz doksorubicynę), z czego 309 zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Akynzeo a 104 do grupy otrzymującej aprepitant oraz palonosetron. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie uległy zmianie w żadnym z cykli chemioterapii.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Akynzeo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej PIP w dopuszczonym wskazaniu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Netupitant

Dane dotyczące całkowitej biodostępności netupitantu u ludzi nie są dostępne. W oparciu o dane z dwóch badań, w których podawano netupitant dożylnie, szacuje się, że biodostępność u ludzi jest większa niż 60%.

W badaniach, w których podawano pojedynczą dawkę doustną, stężenie netupitantu w osoczu było oznaczalne od 15 minut do 3 godzin po podaniu. Po wchłanianiu pierwszego rzędu stężenie w osoczu osiąga C_{max} po około 5 godzinach. Obserwowano ponadproporcjonalne zwiększenie parametrów C_{max} oraz AUC w zakresie dawek od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu, maksymalne stężenie netupitantu w osoczu (C_{max}) wynosiło 486 ± 268 ng/ml (średnia \pm odchylenie standardowe), mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosiła 5,25 godziny, natomiast AUC 15032 ± 6858 h.ng/ml. W zbiorczej analizie wykazano, że u kobiet występuje większa w porównaniu do mężczyzn ekspozycja na netupitant. C_{max} było zwiększone 1,31-krotnie, AUC 1,02-krotnie, natomiast okres półtrwania 1,36-krotnie.

AUC_{0-∞} oraz C_{max} netupitantu były zwiększone po posiłku wysokotłuszczowym odpowiednio 1,1-krotnie i 1,2-krotnie.

Fosnetupitant

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo w 30-minutowej infuzji u zdrowych uczestników i pacjentów chorych na raka, C_{max} fosnetupitantu osiągnęto na koniec infuzji przy pozornym końcowym okresie półtrwania wynoszącym poniżej 1 godziny. W ciągu 30 minut od zakończenia infuzji, stężenie fosnetupitantu zmniejszyło się do wartości poniżej 1% C_{max} . Parametry farmakokinetyczne netupitantu i palonosetronu były podobne do parametrów obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Akynzeo 300 mg + 0,5 mg kapsułki twarde.

Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne (średnia i CV%) po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zdrowym ochotnikom (ang. *healthy volunteers*, HV) i pacjentom chorym na raka

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

¹Mediana (min.–maks.). ²Bolus dożylny u HV.

Wartości C_{max} i AUC fosnetupitantu były mniejsze u chorych niż u zdrowych uczestników, mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa na netupitant była porównywalna.

U zdrowych uczestników obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na fosnetupitant przy zwiększeniu dawki fosnetupitantu z 17,6 mg do 353 mg.

Palonosetron

Po podaniu doustnym palonosetron jest dobrze wchłaniany. Całkowita biodostępność osiąga 97%. Po podaniu pojedynczych dawek doustnych zdrowym ochotnikom, z wykorzystaniem roztworu buforującego, średnie maksymalne stężenie palonosetronu (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą ($AUC_{0-∞}$) były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 3,0 do 80 μ g/kg masy ciała (mc.).

U 36 zdrowych mężczyzn i kobiet, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu, maksymalne stężenie palonosetronu w osoczu (C_{max}) wynosiło $0,81 \pm 1,66$ ng/ml

(średnia \pm odchylenie standardowe), natomiast czas, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosił $5,1 \pm 1,7$ godziny. U kobiet ($n=18$), średnie AUC oraz średnie C_{max} były większe niż u mężczyzn ($n=18$), o odpowiednio 35% i 26%. U 12 pacjentów chorych na raka, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 0,5 mg palonosetronu godzinę przed chemioterapią, C_{max} wynosiło $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, natomiast T_{max} wynosiło $5,1 \pm 5,9$ godzin. AUC było większe o 30% u pacjentów chorych na raka, w porównaniu do zdrowych ochotników. Wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na C_{max} i AUC palonosetronu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Netupitant

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg pacjentom chorym na raka rozmieszczenie netupitantu było charakterystyczne dla modelu dwukompartamentowego, z szacowaną wartością klirensu ogólnoustrojowego wynoszącą 20,5 l/h oraz dużą objętością dystrybucji w kompartmentcie centralnym (486 l). Wiązanie z białkami osocza netupitantu oraz jego dwóch głównych metabolitów M1 oraz M3 jest większe niż 99% w zakresie stężeń od 10 do 1500 ng/ml. Trzeci główny metabolit, M2, wiąże się z białkami osocza w ponad 97%.

Fosnetupitant

Średnia \pm SD objętość dystrybucji (V_z) fosnetupitantu u zdrowych uczestników i u chorych wynosiła odpowiednio 124 ± 76 l i 296 ± 535 l. Stopień wiązania fosnetupitantu z białkami osocza ludzkiego wynosił 92% przy stężeniu 1 mikromola i 95% przy stężeniu 10 mikromoli. Wolna frakcja leku mieściła się w zakresie 5–8%.

Palonosetron

Objętość dystrybucji palonosetronu wynosi około $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Około 62% palonosetronu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Netupitant

Po doustnym podaniu netupitantu w dawkach 30 mg i większych, w ludzkim osoczu zidentyfikowano trzy metabolity (pochodna demetylowa M1, N-tlenek M2 oraz pochodna hydroksylowo - metylowa M3). Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że w metabolizmie netupitantu uczestniczą CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP2D6 oraz CYP2C9. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg netupitantu średnia wartość współczynnika stężenie netupitantu w osoczu/radioaktywność w osoczu mieściła się w zakresie od 0,13 do 0,49 w ciągu 96 godzin od podania. Wartości współczynnika były zależne od czasu. Wartości zmniejszały się stopniowo po upływie 24 godzin od podania dawki, co wskazuje na szybki metabolizm netupitantu. Średnie C_{max} metabolitów M1, M2 oraz M3 wynosiło odpowiednio około 11%, 47% oraz 16% stężenia związku macierzystego. Metabolit M2 posiadał najniższe AUC w stosunku do związku macierzystego (14%), podczas gdy AUC metabolitów M1 oraz M3 wynosiło odpowiednio 29% i 33% związku macierzystego. Wszystkie metabolity, M1, M2 oraz M3, wykazały aktywność farmakodynamiczną w zwierzęcym modelu farmakodynamicznym. Metabolit M3 wykazywał największą, a metabolit M2 najmniejszą aktywność.

Fosnetupitant

W warunkach *in vivo* fosnetupitant jest szybko przekształcany w netupitant na drodze metabolicznej hydrolizy. U pacjentów otrzymujących dożylnie produkt leczniczy Akynzeo 235 mg + 0,25 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ekspozycja na netupitant była 17 razy większa niż ekspozycja na fosnetupitant, co określono na podstawie stosunku AUC. Z uwolnionego netupitantu szybko powstawały metabolity netupitantu M1, M2 i M3. U chorych ekspozycja na metabolity M1, M2 i M3 wynosiła odpowiednio 32%, 21% i 28% ekspozycji na netupitant, co określono na podstawie stosunku AUC. Mediana t_{max} w przypadku metabolitów M1, M2 i M3 wynosiła odpowiednio 12, 2 i 12 godzin.

Palonosetron

Palonosetron jest eliminowany wieloma drogami. Około 50% jest metabolizowane do dwóch głównych metabolitów: N-tlenku palonosetronu oraz 6-S-hydroksypalonosetronu. Każdy z tych metabolitów wykazuje mniej niż 1% aktywności palonosetronu w blokowaniu receptora 5-HT₃. Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że w metabolizmie palonosetronu uczestniczy CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu CYP3A4 oraz CYP1A2. Kliniczne parametry farmakokinetyczne nie różnią się jednak istotnie pomiędzy pacjentami wolno i szybko metabolizującymi substraty CYP2D6.

Eliminacja

Netupitant

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Akynzeo, netupitant jest eliminowany w sposób wielowykładniczy. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 88 godzin u pacjentów chorych na raka.

Klirens nerkowy nie ma znaczenia jako droga eliminacji dla związków podobnych do netupitantu. Średni odsetek dawki doustnej netupitantu wydalanej z moczem w postaci niezmienionej wynosi mniej niż 1%. W moczu i w stolcu stwierdzono odpowiednio 3,95% oraz 70,7% radioaktywności. Około połowa radioaktywności po podaniu doustnym znakowanego węglem ¹⁴C netupitantu została odzyskana z moczem i w kale w ciągu 120 godzin od podania dawki. Oszacowano, że całkowita eliminacja tymi drogami następuje po 29-30 dniach od podania dawki.

Fosnetupitant

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Akynzeo 235 mg + 0,25 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, stężenie fosnetupitantu w osoczu malało zgodnie z profilem dwuwykładniczym. Po upływie 30 minut od zakończenia infuzji średnie stężenie fosnetupitantu w osoczu było mniejsze niż 1% C_{max}.

Palonosetron

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 0,75 mg palonosetronu znakowanego węglem ¹⁴C sześciu zdrowym ochotnikom, 85% do 93% całkowitej radioaktywności zostało wydalane z moczem, natomiast 5% do 8% z kałem. Ilość palonosetronu w postaci niezmienionej wydalona z moczem stanowiła około 40% podanej dawki. U zdrowych ochotników, po podaniu kapsułki zawierającej 0,5 mg palonosetronu, okres półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2}) palonosetronu wynosił 37 ± 12 godzin (średnia ± odchylenie standardowe), natomiast u pacjentów chorych na raka t_{1/2} wynosił 48 ± 19 godzin. Po podaniu pojedynczej, dożylnej dawki około 0,75 mg palonosetronu klirens ogólnoustrojowy palonosetronu u zdrowych ochotników wynosił 160 ± 35 ml/h/kg mc. (średnia ± odchylenie standardowe), natomiast klirens nerkowy 66,5 ± 18,2 ml/h/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Netupitant

Stężenia maksymalne oraz całkowita ekspozycja na netupitant były większe u pacjentów z łagodnymi (n=8), umiarkowanymi (n=8) oraz ciężkimi (n=2) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z dopasowanymi zdrowymi ochotnikami, jednak obserwowano wyraźne różnice osobnicze zarówno u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jak i u zdrowych ochotników. Ekspozycja na netupitant (C_{max}, AUC₀₋₁₅ oraz AUC_{0-∞}), w porównaniu do zdrowych ochotników, była większa o odpowiednio 11%, 28% oraz 19% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 70%, 88% oraz 143% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest więc konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ≥ 9) są ograniczone.

Palonosetron

W porównaniu do zdrowych ochotników, zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens ogólnoustrojowy palonosetronu. Okres półtrwania w fazie eliminacji oraz średnia ekspozycja

ogólnoustrojowa na palonosetron są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednak zmniejszenie dawki u tych pacjentów nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Netupitant

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających stosowanie netupitantu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu ADME (ang. absorption, distribution, metabolism, excretion - wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, eliminacja) mniej niż 5% związków pochodzących z netupitantu było wydalanych z moczem oraz mniej niż 1% dawki netupitantu było wydalane z moczem w postaci niezmienionej, dlatego kumulacja netupitantu lub jego metabolitów po podaniu pojedynczej dawki jest nieistotna. Ponadto, badanie farmakokinetyki populacyjnej wykazało brak związku pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi netupitantu a markerami zaburzeń czynności nerek.

Palonosetron

Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny obserwowano również zmniejszony klirens palonosetronu, jednak to zmniejszenie nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na palonosetron.

Produkt leczniczy Akynzeo może być podawany bez dostosowania dawki pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Nie oceniano stosowania netupitantu, ani palonosetronu, u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Palonosetron

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Badania niekliniczne wykazały, że palonosetron, wyłącznie w bardzo dużych stężeniach, może blokować kanały jonowe biorące udział w de- i repolaryzacji komórek oraz wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego. W miesięcznym badaniu doustnych dawek wielokrotnych u szczurów obserwowano występowanie zależnego od palonosetronu zwyrodnienia nabłonka kanalików nasiennych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i zarodkowy, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy. Dostępne są tylko ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczące przenikania przez łożysko (patrz punkt 4.6). Palonosetron nie jest mutagenny. Duże dawki palonosetronu (każda prowadząca do co najmniej 15 razy większej ekspozycji, niż po dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi), podawane codziennie przez okres dwóch lat powodowały zwiększenie częstości występowania guzów wątroby, nowotworów endokrynych (tarczycy, przysadki, rdzenia nadnerczy) oraz skóry u szczurów, ale nie u myszy. Mechanizm działania nie został w pełni poznany, jednak biorąc pod uwagę wielkość użytych dawek oraz fakt, że produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania u ludzi, obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne.

Netupitant oraz skojarzenie netupitantu i palonosetronu

W nieklinicznych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badaniach toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Po wielokrotnym podaniu netupitantu,

u szczurów i psów obserwowano fosfolipidozę (piankowate makrofagi). Zmiany te ustępowały całkowicie lub częściowo w okresie zdrowienia. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Badania niekliniczne wykazały, że netupitant i jego metabolity oraz skojarzenie palonosetronem, wyłącznie w bardzo dużych stężeniach, może blokować kanały jonowe biorące udział w de- i repolaryzacji komórek oraz wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu netupitantu na rozrodczość nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy. Obserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń położenia kończyn i łap u płodu, łączenia segmentów mostka płodowego oraz agenezję dodatkowego płata płuca u królików, którym podawano netupitant w dawkach 10 mg/kg mc./dobę lub większych w czasie organogenezy. W pilotażowym badaniu ustalającym dawkę u królików, w grupie otrzymującej dawkę 30 mg/kg mc./dobę, u czterech płodów z jednego miotu zaobserwowano rozszczep podniebienia, małocze oraz afakie. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. Dane z badań na zwierzętach dotyczących przenikania netupitantu przez łożysko i do mleka nie są dostępne. Netupitant nie jest mutagenny.

Fosnetupitant

Codziennie podawanie dożylnie fosnetupitantu szczurom (przy ekspozycji 3-krotnie przekraczającej AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej, podawanej w każdym cyklu chemioterapii) w okresie organogenezy skutkowało opóźnionym kostnieniem kości łonowej. Nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu w przypadku codziennego podawania fosnetupitantu szczurom w dawce do 13 mg/kg mc. (2-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii). Ze względu na ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej na fosnetupitant u ciężarnych samic szczurów, nie jest możliwe przedstawienie na podstawie AUC porównania ekspozycji na fosnetupitant u szczurów i ludzi. Zaobserwowano nasilenie resorpcji w przypadku codziennego podawania fosnetupitantu królikom w dawce 6 mg/kg mc./dobę i większej (9-krotność AUC fosnetupitantu stosowanego u ludzi i 0,4-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii) w okresie organogenezy. Nie zaobserwowano żadnych działań u królików przy dawce 3 mg/kg mc./dobę (5,4-krotność AUC fosnetupitantu stosowanego u ludzi i 0,4-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej, podawanej w każdym cyklu chemioterapii). Codziennie podawanie dożylnie fosnetupitantu szczurom w dawce 39 mg/kg mc. (3-krotność AUC netupitantu w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii) w czasie organogenezy aż do laktacji, skutkowało mniejszą masą ciała potomstwa od urodzenia po dojrzewanie i opóźnionym rozwojem fizycznym (oddzielenie małżowiny usznej, otwarcie oczu, separacja napletka). Działania te wiązały się z działaniami toksycznymi dla matki (zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożywania pokarmu). Nie zaobserwowano żadnych działań u potomstwa i matek przy dawce 13 mg/kg mc./dobę (2-krotność AUC netupitantu stosowanego u ludzi w zalecanej dawce pojedynczej podawanej w każdym cyklu chemioterapii).

Skojarzenie fosnetupitantu i palonosetronu

Podanie dożylnie i dotętnicze u królików: zaobserwowano kliniczne objawy przedmiotowe w postaci bardzo mało nasilonego lub łagodnego rumienia. Nie stwierdzono żadnych zmian w badaniu mikroskopowym.

Podanie okołożylnie (niezamierzona droga podania/nieprawidłowe podanie) u królików: zaobserwowano kliniczne objawy przedmiotowe w postaci bardzo mało nasilonego lub łagodnego rumienia i bardzo mało nasilonego obrzęku. W badaniu mikroskopijnym zaobserwowano przewlekły stan zapalny skóry (o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego) i rozrost naskórka (o nasileniu od minimalnego do łagodnego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Disodu edetynian (E 386)

Sodu wodorotlenek (E 524) (do dostosowania pH)

Kwas solny (E 507) (1 M do dostosowania pH)

Woda

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Akynzeo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest niezgodny z roztworami zawierającymi dwuwartościowe kationy (np. Ca^{2+} , Mg^{2+}), w tym roztworem Hartmanna i roztworem Ringera z mleczanami.

Produktu leczniczego Akynzeo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy jednocześnie podawać w infuzji ani mieszać z innymi substancjami podawanymi dożylnie, dodatkami bądź produktami leczniczymi, chyba że wykazano ich zgodność. Jeśli użyto tej samej linii infuzyjnej do infuzji kilku różnych produktów leczniczych po sobie, przed infuzją i po infuzji produktu leczniczego Akynzeo należy przemyć linię roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwór po rozcieńczeniu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną podczas stosowania po rozcieńczeniu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednodawkowe szklane fiolki 20 ml, z gumowymi korkami 20 mm i aluminiowymi kapslami 20 mm.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produkt leczniczy Akynzeo musi zostać rozcieńczony.

Przygotowanie produktu leczniczego Akynzeo

Etap 1	Stosując technikę aseptyczną, przygotować fiolkę do infuzji lub worek infuzyjny napełnione 30 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
Etap 2	Stosując technikę aseptyczną, pobrać z fiolki produktu leczniczego Akynzeo całą objętość koncentratu i przenieść do fiolki do infuzji lub do worka infuzyjnego, napełnionych 30 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), do uzyskania całkowitej objętości 50 ml.
Etap 3	Przed podaniem sprawdzić końcowy rozcieńczony roztwór, czy nie zawiera cząstek stałych i nie zmienił barwy. W przypadku zauważenia cząstek stałych i (lub) zmiany barwy fiolkę lub worek należy wyrzucić.

Produktu leczniczego Akynzeo nie wolno rozcieńczać ani mieszać z roztworami, których zgodność fizyczna i chemiczna nie została ustalona (patrz punkt 6.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1001/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.11.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.