

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **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 fosnetupitantu chloru chlorowodorek w ilości równoważnej 235 mg fosnetupitantu, co odpowiada 197,5 mg netupitantu, oraz palonosetronu chlorowodorek w ilości równoważnej 0,25 mg palonosetronu.

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 chloru 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt 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 chlorowodorku (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  $\geq 9$ ) 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub>, 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 przeciwarytmicznym 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 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-HT<sub>3</sub> 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 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<sub>max</sub> 1,3-krotnie, w porównaniu do podania wyłącznie produktu Akynzeo. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem nie miało wpływu na farmakokinetykę palonosetronu. Jednoczesne stosowanie induktora CYP3A4 - ryfampicyny - i produktu Akynzeo podawanego doustnie powodowało zmniejszenie AUC netupitantu 5,2-krotnie oraz C<sub>max</sub> 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 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.

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.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Akynzeo zawiera antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> – 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, tiazdy, lub bradykardii, takimi jak beta-adrenolityki, werapamil, diltiazem, naparstnica, leki przeciwartymiczne.

## 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 może powodować zawroty głowy, sennaść 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**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częste</b>	<b>Niezbyt częste</b>	<b>Rzadkie</b>
<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
		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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częste</b>	<b>Niezbyt częste</b>	<b>Rzadkie</b>
<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 Akynzeo 235 mg + 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji był podobny do profilu obserwowanego w przypadku produktu 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-HT<sub>3</sub>, kod ATC: A04AA55.

#### Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK<sub>1</sub>) substancji P.

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

Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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 (NK<sub>1</sub>) 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 NK<sub>1</sub> w płazkowie 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 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 wieloośrodkowym, randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym w grupie 694 pacjentów chorych na raka, otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę (mediana dawki = 75 mg/m<sup>2</sup>), porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, doustnej dawki netupitantu w połączeniu z doustną dawką palonosetronu wobec pojedynczej, doustnej dawki palonosetronu. Skuteczność produktu 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 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 <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Główne, drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź całkowita			
Faza ostra <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	wartość p
Faza opóźniona <sup>‡</sup>	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

<sup>‡</sup>Faza ostra: 0 do 24 godzin od podania cisplatyny.

<sup>†</sup>Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od podania cisplatyny.

<sup>§</sup>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 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 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*
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>			
Odpowiedź całkowita			
Faza opóźniona <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
<b>Główne, drugorzędowe punkty końcowe</b>			
Odpowiedź całkowita			
Faza ostra <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Faza całkowita <sup>§</sup>	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.

<sup>‡</sup>Faza ostra: 0 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

<sup>†</sup>Faza opóźniona: 25 do 120 godzin od rozpoczęcia podawania schematu leczenia zawierającego antracyklinę i cyklofosfamid

<sup>§</sup>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 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 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 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 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  $486 \pm 268$  ng/ml (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe), mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne ( $T_{max}$ ) wynosiła 5,25 godziny, natomiast AUC  $15032 \pm 6858$  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<sub>0-∞</sub> 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 Akynzeo proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zdrowym ochotnikom (ang. *healthy volunteers*, HV) i pacjentom chorym na raka**

		<b>Fosnetupitant</b>	<b>Netupitant</b>	<b>Palonosetron<sup>2</sup></b>
$C_{max}$ (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)

<sup>1</sup>Mediana (min.–maks.). <sup>2</sup>Bolus 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 kompartencie 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  $124 \pm 76$  l i  $296 \pm 535$  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 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-HT<sub>3</sub>.

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 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 <sup>14</sup>C 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 Akynzeo 235 mg + 0,25 mg proszek do sporządzania koncentratu 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 <sup>14</sup>C 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  $37 \pm 12$  godzin (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe), natomiast u pacjentów chorych na raka  $t_{1/2}$  wynosił  $48 \pm 19$  godzin. Po podaniu pojedynczej, dożylnej dawki około 0,75 mg palonosetronu klirens ogólnoustrojowy palonosetronu u zdrowych ochotników wynosił  $160 \pm 35$  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 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  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  $\geq 9$ ) 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*

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 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 komór 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, małowocze 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 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 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) (do dostosowania pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

Produktu 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 Akynzeo należy przemyć linię roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

### **6.3 Okres ważności**

5 lata.

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

Produkt 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 fiolki 50 ml ze szkła flint, 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 Akynzeo musi zostać poddany rekonstytucji, a następnie rozcieńczeniu.

## Przygotowanie produktu 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 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 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

**09.04.2021**

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