

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 300 mg netupitant og palonosetronhydrochlorid svarende til 0,5 mg palonosetron.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 7 mg sorbitol (E420) og 20 mg saccharose.
Der kan også være spor af lecithin fra soja.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Uigennemsigtig gelatinekapsel af størrelse "0" (længde 21,7 mm) med en hvid underdel og en karamelfarvet overdel og "HE1" præget på underdelen. Den hårde kapsel er fyldt med tre tabletter og en blød kapsel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Akynzeo er indiceret til voksne til:

- Forebyggelse af akut og sen kvalme og opkastning forbundet med højemetogen cisplatin-baseret cancerkemoterapi.
- Forebyggelse af akut og sen kvalme og opkastning i forbindelse med moderat emetogen cancerkemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

En 300 mg/0,5 mg kapsel bør administreres ca. en time før start af hver kemoterapi-cyklus.

Den anbefalede dosis oral dexamethason bør reduceres med ca. 50 % ved administration sammen med netupitant/palonosetron kapsler (se pkt. 4.5 og administrationsskemaet for kliniske studier i pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre personer

Ingen dosisjustering er nødvendig for ældre patienter. Der bør udvises forsigtighed, når dette lægemiddel anvendes til patienter over 75 år på grund af den lange halveringstid af de aktive stoffer og den begrænsede erfaring i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Det anses ikke for at være nødvendigt med en dosisjustering hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Nyreudskillelsen af netupitant er ubetydelig. En let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering over

for intravenøs palonosetron blev øget med ca. 28 % hos personer med svært nedsat nyrefunktion i forhold til raske personer. Farmakokinetikken af palonosetron eller netupitant er ikke blevet undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet med behov for hæmodialyse, og der foreligger ingen data om virkningen og sikkerheden af netupitant/palonosetron kapsler hos disse patienter. Derfor bør anvendelsen til disse patienter undgås.

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-8). Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 9). Da anvendelsen til patienter med svært nedsat leverfunktion kan være forbundet med en forøget eksponering over for netupitant, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Akynzeo kapslers sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Den hårde kapsel skal sluges hel og ikke åbnes, da den indeholder 4 farmaceutiske enkeltkomponenter, der skal administreres på samme tid.

Den kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forstoppelse

Da palonosetron kan forlænge transittiden i tyktarmen, bør patienter med tidligere forstoppelse eller tegn på subakut tarmobstruktion overvåges efter administration (se pkt. 4.8).

Serotonergt syndrom

Der er blevet rapporteret serotonergt syndrom med anvendelsen af 5-HT₃-antagonister enten alene eller i kombination med andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI'er)). Der rådes til passende observation af patienterne for serotonergt syndrom-lignende symptomer (se pkt. 4.8).

QT-forlængelse

Et EKG-studie hos raske, voksne frivillige mænd og kvinder med oral netupitant enten 200 eller 600 mg, administreret i kombination med oral palonosetron hhv. 0,5 eller 1,5 mg. Studiet viste ingen klinisk vigtige virkninger på EKG-parametre: det største punktestimat af placebo- og baselinekorregeret QTc-interval var 7,0 ms (ensidet øvre 95 % konfidensgrænse 8,8 ms), observeret 16 timer efter administration af supratherapeutiske doser (600 mg netupitant og 1,5 mg palonosetron). Den øvre 95 % konfidensgrænse for punktestimaterne af placebo- og baselinekorregeret QTcI var konstant inden for 10 ms på alle tidspunkter i løbet af de 2 dage efter administration af studiestof.

Da netupitant/palonosetron kapsler imidlertid indeholder en 5-HT₃-receptorantagonist bør der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller hos patienter, der har eller har anlæg for at udvikle en forlængelse af QT-intervallet. Disse betingelser omfatter patienter med en personlig eller en familiær anamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kongestivt hjertesvigt, bradyarytmi, ledningsforstyrrelser, og hos patienter, der tager lægemidler mod arytmi eller andre lægemidler, der fører til QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesi bør korrigeres før administration.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der kun foreligger begrænsede data fra disse patienter.

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive stoffer, som primært metaboliseres via CYP3A4 og har et snævert terapeutisk interval (se pkt. 4.5).

Kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4

Netupitant er en moderat hæmmer af CYP3A4 og kan øge eksponeringen over for kemoterapi-stoffer, der er substrater for CYP3A4, f.eks. docetaxel (se pkt. 4.5). Derfor bør patienterne overvåges for en øget toksicitet af kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4, herunder irinotecan. Desuden kan netupitant også påvirke virkningen af kemoterapeutiske stoffer, der skal aktiveres af CYP3A4-metabolismen.

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder 7 mg sorbitol (E420) i hver hård kapsel.

Den additive virkning af samtidigt administrerede lægemidler indeholdende sorbitol (E420) (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol (E240) i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Dette lægemiddel indeholder også 20 mg saccharose i hver kapsel. Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Der kan også være spor af lecithin fra soja. Derfor skal patienter med en kendt overfølsomhed over for jordnødder eller soja overvåges nøje for tegn på en allergisk reaktion (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Når netupitant/palonosetron kapsler anvendes sammen med en anden CYP3A4-hæmmer, kan plasmakoncentrationerne af netupitant være forhøjet. Når dette lægemiddel anvendes samtidigt med lægemidler, som inducerer CYP3A4-aktivitet, kan plasmakoncentrationerne af netupitant reduceres, og dette kan føre til en nedsat virkning. Dette lægemiddel kan øge plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4.

Hos mennesker elimineres netupitant primært via levermetabolisme medieret via CYP3A4 med en marginal nyreudskillelse. Netupitant er ved en dosis på 300 mg et substrat og en moderat hæmmer af CYP3A4 hos mennesker. Palonosetron elimineres fra kroppen via både nyreudskillelse og metaboliske processer, hvor sidstnævnte medieres via flere CYP-enzym. Palonosetron metaboliseres primært af CYP2D6, med mindre bidrag fra CYP3A4- og CYP1A2-isoenzym. Baseret på *in vitro*-studier hæmmer eller inducerer palonosetron ikke cytochrom P450-isoenzym ved klinisk relevante koncentrationer.

Interaktion mellem oral netupitant og oral palonosetron:

Der er ikke blevet observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem oral netupitant og oral palonosetron.

Interaktion med CYP3A4-substrater:

Dexamethason

Administration af en enkeltdosis med 300 mg netupitant sammen med et behandlingsprogram med dexamethason (20 mg på Dag 1, efterfulgt af 8 mg to gange dagligt fra Dag 2 til Dag 4) øgede eksponeringen over for dexamethason signifikant på en tids- og dosisafhængig måde. AUC_{0-24} (Dag 1), AUC_{24-36} (Dag 2) og AUC_{84-108} og $AUC_{84-\infty}$ (Dag 4) for dexamethason var 2,4 gange forhøjet ved administration sammen med 300 mg netupitant. Den farmakokinetiske profil for netupitant var uændret, når det blev administreret sammen med dexamethason.

Den orale dexamethason-dosis bør som sådan reduceres med ca. 50 % ved administration sammen med netupitant/palonosetron kapsler (se pkt. 4.2).

Kemoterapeutiske lægemidler (docetaxel, etoposid, cyklophosphamid)

Eksponering over for docetaxel og etoposid var forhøjet med hhv. 37 % og 21 % ved administration sammen med netupitant/palonosetron kapsler. Der blev ikke set nogen vedvarende virkning med cyklophosphamid efter samtidig administration med netupitant.

Oral kontraception

Når netupitant/palonosetron kapsler blev givet med en enkelt oral dosis på 60 µg ethinyløstradiol og 300 µg levonorgestrel, havde det ingen signifikant virkning på AUC for ethinyløstradiol, og det forøgede AUC for levonorgestrel 1,4 gange. En klinisk effekt på virkningen af hormonel kontraception er usandsynlig. Der blev ikke observeret nogen relevante ændringer af farmakokinetikken for netupitant og palonosetron.

Erythromycin og midazolam

Eksponering over for erythromycin og midazolam blev forhøjet hhv. ca. 1,3 og 2,4 gange ved administration af hver af dem sammen med netupitant. Disse virkninger blev ikke anset for at have klinisk relevans. Den farmakokinetiske profil for netupitant var ikke påvirket af administration sammen med enten midazolam eller erythromycin. Den mulige virkning af forhøjede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner, som metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør overvejes ved administration af disse aktive stoffer sammen med netupitant/palonosetron kapsler.

Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI'er og SNRI'er)

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI'er, såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram, og SNRI'er, såsom venlafaxin eller duloxetin) (se pkt. 4.4).

Virkningen af andre lægemidler på Akynzeos farmakokinetik

Netupitant metaboliseres primært af CYP3A4. Derfor kan administration sammen med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4-aktiviteten, påvirke plasmakoncentrationen af netupitant. Som følge heraf bør administration sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) udføres med forsigtighed, og administration sammen med kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås. Dette lægemiddel bør endvidere anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive stoffer med et snævert terapeutisk interval, som primært metaboliseres af CYP3A4, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin.

Virkningen af ketoconazol og rifampicin

Administration af CYP3A4-hæmmeren ketoconazol sammen med netupitant/palonosetron kapsler forøgede AUC for netupitant 1,8 gange og C_{maks} 1,3 gange sammenlignet med administration af netupitant/palonosetron kapsler alene. Administration sammen med ketoconazol påvirkede ikke farmakokinetikken af palonosetron.

Administration af CYP3A4-induktoren rifampicin sammen med Akynzeo alene reducerede AUC for netupitant 5,2 gange, og C_{maks} 2,6 gange. Administration sammen med rifampicin påvirkede ikke farmakokinetikken af palonosetron. Som følge heraf bør administration sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) udføres med forsigtighed og administration sammen med kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås.

Yderligere påvirkninger

Det er ikke sandsynligt, at netupitant/palonosetron kapsler påvirker lægemidler, som er P-gp-substrater. Netupitant er ikke et substrat for P-gp. Da netupitant blev administreret på Dag 8 i et 12-dages program med digoxin blev der ikke observeret nogen ændringer i farmakokinetikken for digoxin.

Hæmning af effluks af -transporteren BCRP og glukuroniderings-isozym UGT2B7 ved hjælp af netupitant og dets metabolitter er ikke sandsynlig, og hvis det forekommer, er det af ubetydelig klinisk relevans.

In vitro-data viser, at netupitant hæmmer UGT2B7, og størrelsesordenen for sådan en virkning i klinikken er ikke klarlagt. Der rådes til forsigtighed, når netupitant kombineres med et oralt substrat for dette enzym (f.eks. zidovudine, valproinsyre, morfin).

In vitro-data tyder på, at netupitant hæmmer effluks af transporteren BCRP. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke klarlagt.

In vitro-data viser, at netupitant er en P-gp-hæmmer. I et studie udført hos raske frivillige personer påvirker netupitant ikke eksponeringen over for digoxin, et P-gp-substrat, hvorimod det øger dets C_{maks} med 1,09 gange [90 % CI 0,9-1,31]. Det kan ikke udelukkes, at denne virkning kan være mere udpræget og dermed klinisk relevant hos cancerpatienter, især patienter med unormal nyrefunktion. Derfor rådes der til forsigtighed, når netupitant kombineres med digoxin eller med andre P-gp-substrater, såsom dabigatran eller colchicin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraseption hos kvinder

Kvinder i den fertile alder må ikke være gravide eller blive gravide, mens de er i behandling med netupitant/palonosetron kapsler. Der skal udføres en graviditetstest hos alle præmenopausale kvinder før behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraseption under behandlingen og i op til en måned efter behandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet

Netupitant

Der er ingen data fra anvendelse af netupitant til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogene virkninger, hos kaniner uden sikkerhedsmargin (se pkt. 5.3).

Palonosetron

Der er ingen data fra anvendelse af palonosetron til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af palonosetron, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Netupitant/palonosetron kapsler er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om palonosetron eller netupitant udskilles i human mælk. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Netupitant/palonosetron kapsler bør ikke anvendes under amning. Amning bør afbrydes under behandling med dette lægemiddel og i 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Netupitant

Der er ikke observeret nogen virkning på fertiliteten i dyreforsøg.

Palonosetron

Degeneration af det seminiferøse epitel er blevet observeret i rottestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Netupitant/palonosetron kapsler påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da det kan inducere svimmelhed, døsighed eller træthed, bør patienterne rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis sådanne symptomer opstår.

4.8 Bivirkninger

Oversigt af sikkerhedsprofilen

Almindelige bivirkninger rapporteret med netupitant/palonosetron kapsler var hovedpine (3,6 %), forstoppelse (3,0 %) og træthed (1,2 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er opstillet nedenfor pr. MedDRA systemorganklasse og hyppighed.

Den følgende konvention er blevet anvendt til klassifikation af hyppigheden:

Meget almindelig ($\geq 1/10$),

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

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

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

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$),

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			Cystitis
<i>Blod og lymfesystem</i>		Neutropeni	Leukopeni
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Nedsat appetit	Hypokaliæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		Søvnløshed	Akut psykose
			Humørændring
			Søvnforstyrrelse
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Svimmelhed	Hypoæstesi
			Somnolens
<i>Øjne</i>			Konjunktivitis
			Sløret syn
<i>Øre og labyrint</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hjerte</i>		1. grads atrioventrikulært blok	Arytmi
		Kardiomyopati	2. grads atrioventrikulært blok
		Ledningsforstyrrelse	Venstresidigt grenblok
		Takykardi	Højresidigt grenblok
			Mitralklapinkompetens
			Myokardieiskæmi
			Ventrikulære ekstrasystoler
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypertension	Rødmen
			Hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Hikke	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Forstoppelse	Abdominal distension	Mundtørhed
		Abdominal smerter	Dysfagi
		Diarré	Eruktion
		Dyspepsi	Hæmorider
		Flatulens	Belægning på tungen
		Kvalme	Opkastning
<i>Hud og subkutane væv</i>		Alopeci	Erytem
		Urticaria	Pruritus
			Udslæt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Rygsmerte
			Smerter i ekstremiteterne

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Træthed	Asteni	Varmefølelse
			Brystsmerter ikke fra hjertet
			Præparatet smager unormalt
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet niveau af levertransaminaser	Forhøjet niveau af bilirubin i blodet
		Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase i blodet
		Forhøjet niveau af kreatinin i blodet	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase MB i blodet
		Elektrokardiogram forlænget QT	Forhøjet niveau af urinstof i blodet
			Elektrokardiogram depression i ST-segmentet
			Elektrokardiogram unormalt ST-T-segment
			Forhøjet niveau af myoglobin i blodet
			Forhøjet neutrofilantal
			Forhøjet niveau af troponin

Data fra efter markedsføring indikerer, at bivirkningsprofilen generelt svarer til den, der er observeret i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Netupitant

Der kan ikke tilskrives nogen almindelige bivirkninger til netupitant, den nye komponent af den faste kombination.

Palonosetron

Der er blevet rapporteret tilfælde af indlæggelseskrævende forstoppelse med fækal retention i forbindelse med palonosetron 0,75 mg.

Desuden er der blevet rapporteret øjenhævelse, dyspnø og myalgi som bivirkninger med oral palonosetron, men de blev ikke observeret i løbet af udviklingen af dette lægemiddel. Alle disse reaktioner var ikke almindelige.

Meget sjældne tilfælde af anafylaksi, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner og shock er blevet rapporteret fra anvendelsen af intravenøst palonosetron efter markedsføring. Tegnene kan omfatte nældefeber, kløe, angioødem, lavt blodtryk, halssammensnøring, trykken for brystet, dyspnø, bevidsthedstab.

Der har også været rapporter om serotonergt syndrom. Tegnene kan omfatte tremor, agitation, svedtendens, myokloniske bevægelser, hypertoni og feber.

Netupitant og palonosetron kombinationskapsel

Dette lægemiddel kan indeholde spor af lecithin, som kommer fra soja. Patienter med kendt overfølsomhed over for jordnødder eller soja skal derfor overvåges nøje for tegn på en allergisk reaktion. Tegnene kan omfatte nældefeber, hududslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse i mund, ansigt, læber, tunge eller hals og undertiden blodtryksfald.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

På baggrund af erfaringen med raske forsøgspersoner eksponeret for oral netupitant 600 mg i kombination med palonosetron 1,50 mg er de potentielle akutte symptomer på overdosering hovedpine, svimmelhed, forstoppelse, angst, palpitationer, euforisk humør og smerter i benene. I tilfælde af en overdosering skal lægemidlet seponeres, og der skal sørges for generel støttebehandling og overvågning. Grundet den antiemetiske aktivitet af netupitant og palonosetron kan det forekomme, at emese induceret af et lægemiddel ikke er effektivt. Der er ikke blevet udført dialysestudier. Grundet det store fordelingsvolumen af palonosetron og netupitant er det imidlertid usandsynligt, at dialyse er en effektiv behandling af en overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin (5-HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA55

Virkningsmekanisme

Netupitant er en selektiv antagonist af humane substans P/neurokinin 1 (NK₁)-receptorer. Palonosetron er en 5-HT₃-receptorantagonist med en kraftig bindingsaffinitet for denne receptor, og en lille eller ingen affinitet for andre receptorer. Kemoterapeutiske stoffer fremkalder kvalme og opkastning ved at stimulere frigørelsen af serotonin fra enterokromaffinceller i tyndtarmen. Serotonin aktiverer så 5-HT₃-receptorer, der befinder sig på afferente vagusnerver, til at påbegynde opkastningsrefleksen.

En sen emese er blevet forbundet med aktiveringen af takykinin-familiens neurokinin 1 (NK₁)-receptorer (vidt udbredt i det centrale og perifere nervesystem) af substans P. Som vist i *in vitro*- og *in vivo*-studier hæmmer netupitant substans P-medieret respons.

Det blev vist, at netupitant krydsede blod-hjerne-barrieren med en NK₁-receptorokkupans på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % og 76,0 % i striatum hhv. 6, 24, 48, 72 og 96 timer efter administration af 300 mg netupitant.

Klinisk virkning og sikkerhed

Oral administration af Akynzeo i kombination med dexamethason har vist sig at forebygge akut og sen kvalme og opkastning forbundet med højemetogen eller moderat emetogen cancerkemoterapi i to separate, pivotale studier.

Højemetogen kemoterapi (HEC)-studie

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindt, kontrolleret klinisk multicenterstudie med 694 patienter blev virkningen og sikkerheden af enkelt doser af oral netupitant i kombination med oral palonosetron sammenlignet med en enkelt oral dosis af palonosetron til cancerpatienter, der fik et kemoterapiprogram, som omfattede cisplatin (mediandosis = 75 mg/m²). Virkningen af Akynzeo blev vurderet hos 135 patienter, der fik en enkelt oral dosis (netupitant 300 mg og palonosetron 0,5 mg), og hos 136 patienter, der fik oral palonosetron 0,5 mg alene.

Behandlingsprogrammer for armene med Akynzeo og palonosetron 0,5 mg vises i tabellen nedenfor.

Tabel 2: Oralt antiemetisk behandlingsprogram — HEC-studie

Behandlingsprogram	Dag 1	Dag 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg én gang dagligt
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg to gange dagligt

Det primære endepunkt for virkning var hyppigheden af fuldstændigt respons (complete response, CR) (defineret som ingen emetiske episoder, ingen nødmedicin) inden for 120 timer (samlet fase) efter start på administration af højemetogen kemoterapi.

En oversigt over de afgørende resultater fra dette studie vises i tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Andelen af patienter, der fik cisplatin-kemoterapi, respons pr. behandlingsgruppe og fase

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	p-værdi
Primære endepunkt			
Fuldstændigt respons			
Samlet fase [§]	89,6	76,5	0,004
Vigtigste sekundære endepunkter			
Fuldstændigt respons			
Akut fase [‡]	98,5	89,7	0,007
Sen fase [†]	90,4	80,1	0,018
Ingen emese			
Akut fase	98,5	89,7	0,007
Sen fase	91,9	80,1	0,006
Samlet fase	91,1	76,5	0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akut fase	98,5	93,4	0,050
Sen fase	90,4	80,9	0,004
Samlet fase	89,6	79,4	0,021

[‡]Akut fase: 0 til 24 timer efter behandling med cisplatin.

[†]Sen fase: 25 til 120 timer efter behandling med cisplatin.

[§]Samlet: 0 til 120 timer efter behandling med cisplatin.

Moderat emetogen kemoterapi (HEC)-studie

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret multicenterstudie af superioritet blev virkningen og sikkerheden af en enkel oral dosis af Akynzeo sammenlignet med en enkelt oral dosis af palonosetron 0,5 mg hos cancerpatienter med en planlagt første cyklus af et program med antracyclin og cyklophosphamid til behandling af en fast, malign tumor. På studietidspunktet blev antracyclin-cyklophosphamid-indeholdende kemoterapiprogrammer anset for at være moderat emetogene. Nylige retningslinjer har opdateret disse programmer til at være højemetogene. Alle patienter fik en enkelt oral dosis dexamethason.

Tabel 4: Oralt antiemetisk behandlingsprogram – MEC-studie

Behandlingsprogram	Dag 1	Dag 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo netupitant 300 mg Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 12 mg	Ingen antiemetisk behandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Ingen antiemetisk behandling

Efter cyklus 1 var gennemført, havde patienterne mulighed for at deltage i et forlængelsesstudie med flere cyklusser, hvor de fik den samme behandling som tildelt i cyklus 1. Der var ingen præspecificeret grænse for antallet af på hinanden efterfølgende cyklusser for nogen af patienter. I alt 1450 patients (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) fik studielægemiddel. Ud af disse gennemførte 1438 patienter (98,8 %) cyklus 1, og 1286 patienter (88,4 %) fortsatte behandlingen i forlængelsesfasen med flere cyklusser. I alt 907 patienter (62,3 %) gennemførte forlængelsesfasen med flere cyklusser op til maks. otte behandlingscyklusser.

I alt 724 patienter (99,9 %) blev behandlet med cyklophosphamid. Alle patienterne blev endvidere behandlet med enten doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primære endepunkt for virkning var CR-hyppigheden i den sene fase, 25-120 timer efter administrationen af kemoterapi blev påbegyndt.

En oversigt af de afgørende resultater fra dette studie vises i tabellen nedenfor.

Tabel 5: Andelen af patienter, der fik kemoterapi med anthracyclin og cyklophosphamid, respons pr. behandlingsgruppe og fase – cyklus 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-værdi*
Primære endepunkt			
Fuldstændigt respons Sen fase [†]	76,9	69,5	0,001
Vigtigste sekundære endepunkter			
Fuldstændigt respons			
Akut fase [‡]	88,4	85,0	0,047
Samlet fase [§]	74,3	66,6	0,001
Ingen emese			
Akut fase	90,9	87,3	0,025
Sen fase	81,8	75,6	0,004
Samlet fase	79,8	72,1	< 0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akut fase	87,3	87,9	Ikke signifikant
Sen fase	76,9	71,3	0,014
Samlet fase	74,6	69,1	0,020

* p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret pr. aldersklasse og region.

[‡]Akut fase: 0 til 24 timer efter et behandlingsprogram med anthracyclin og cyklophosphamid

[†]Sen fase: 25 til 120 timer efter et behandlingsprogram med anthracyclin og cyklophosphamid

[§]Samlet: 0 til 120 timer efter et behandlingsprogram med anthracyclin og cyklophosphamid

Patienterne fortsatte i forlængelsesfasen med flere cyklusser i op til 7 yderligere kemoterapi-cyklusser. Den antiemetiske aktivitet af Akynzeo blev opretholdt i alle de gentagne cyklusser for de patienter, der fortsatte i de flere cyklusser.

Påvirkningen af kvalme og opkastning på patienternes dagligdag blev vurderet med Functional Living Index-Emesis (FLIE). Andelen af patienter uden en samlet påvirkning på dagligdagen var 6,3 % højere (p-værdi = 0,005) i Akynzeo-gruppen (78,5 %) end i palonosetrongruppen (72,1 %).

Sikkerhedsstudie med flere cyklusser hos patienter, der enten fik højemetogen kemoterapi eller moderat emetogen kemoterapi

I et separat studie blev i alt 413 patienter, der gennemgik indledende og gentagne kemoterapicyklusser (herunder programmer med carboplatin, cisplatin, oxaliplatin og doxorubicin) randomiseret til enten at få Akynzeo (n=309) eller aprepitant og palonosetron (n=104). Sikkerhed og virkning blev opretholdt i alle cyklusser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Akynzeo i alle undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af akut og sen kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen cisplatin-baseret og moderat emetogen cancerkemoterapi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Netupitant

Der foreligger ikke absolutte biotilgængelighedsdata for netupitant for mennesker. Baseret på data fra to studier med intravenøst netupitant er biotilgængeligheden hos mennesker estimeret til at være over 60 %.

I studier med orale enkeltdoser kunne netupitant måles i plasma fra 15 minutter til 3 timer efter dosering. Plasmakoncentrationerne fulgte en 1. ordens absorptionsproces og nåede C_{maks} på ca. 5 timer. Der var en supra-proportional forhøjelse i parametre for C_{maks} og AUC for doser fra 10 mg til 300 mg.

Hos 82 raske personer, der fik en enkelt oral dosis netupitant på 300 mg, var den maksimale plasmakoncentration af netupitant (C_{maks}) 486 ± 268 ng/ml (gennemsnit \pm SD), og den mediane tid til maks. koncentration (T_{maks}) var 5,25 timer, AUC var 15.032 ± 6.858 t.ng/ml. I en samlet analyse havde kvinder en større eksponering over for netupitant sammenlignet med mænd. Der var en forhøjelse i C_{maks} på 1,31 gange, en forhøjelse af AUC på 1,02 gange og en forlængelse af halveringstiden på 1,36 gange.

$AUC_{0-\infty}$ og C_{maks} for netupitant var forhøjet med hhv. 1,1 gange og 1,2 gange efter et måltid med højt fedtindhold.

Palonosetron

Efter oral administration er palonosetron velabsorberet med en absolut biotilgængelighed, der når op til 97 %. Efter orale enkeltdoser med en bufret opløsning var de gennemsnitlige maksimale palonosetronkoncentrationer (C_{maks}) og arealet under kurven over koncentration versus tid ($AUC_{0-\infty}$) dosisproportionalt over doseringsintervallet fra 3,0 til 80 mikrog/kg hos raske personer.

Hos 36 raske mænd og kvinder, der fik en enkelt oral dosis palonosetron på 0,5 mg var den maksimale plasmakoncentration (C_{maks}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gennemsnit \pm SD) og tiden til maks. koncentration (T_{maks}) var $5,1 \pm 1,7$ timer. Hos kvinder (n=18) var den gennemsnitlige AUC 35 % højere, og den gennemsnitlige C_{maks} var 26 % højere end hos mænd (n=18). Hos 12 cancerpatienter, der fik en enkelt oral dosis palonosetron 0,5 mg en time før kemoterapi, var C_{maks} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, og T_{maks} var $5,1 \pm 5,9$ timer. AUC var 30 % højere for cancerpatienter end for raske personer. Et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke C_{maks} og AUC for oral palonosetron.

Fordeling

Netupitant

Efter en enkelt oral 300 mg dosisadministration hos cancerpatienter var fordelingen af netupitant karakteriseret ved en model med to compartments med en estimeret median systemisk clearance på 20,5 l/t og et stort fordelingsvolumen i den centrale compartment (486 l). Den humane plasmaproteinbinding af netupitant og de to metabolitter, M1 og M3, er > 99 % ved koncentrationer i intervallet fra 10 til 1500 ng/ml. Den tredje større metabolit, M2, er > 97 % bundet til plasmaproteiner.

Palonosetron

Palonosetron har et fordelingsvolumen på ca. $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ca. 62 % palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Netupitant

Der er blevet detekteret tre metabolitter i humant plasma ved orale doser af netupitant på 30 mg og derved (desmethylderivatet M1, N-oxiderivatet M2, OH-methylderivatet M3). *In vitro*-metabolismestudier har tydet på, at CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C9 er involveret i netupitants metabolisme. Efter administration af en enkelt oral dosis med 300 mg netupitant var det gennemsnitlige forhold af plasma-netupitant/plasma-radioaktivitet i intervallet fra 0,13 til 0,49 i løbet af 96 timer efter doseringen. Forholdet var tidsafhængigt med værdier, der faldt gradvist fra 24 timer efter doseringen, hvilket indikerer, at netupitant metaboliseres hurtigt. Gennemsnitligt C_{maks} var ca. 11 %, 47 % og 16 % af udgangsstoffet for hhv. M1, M2 og M3. M2 havde den laveste AUC relativt til udgangsstoffet (14 %), hvorimod AUC for M1 og M3 var hhv. ca. 29 % og 33 % af udgangsstoffet. M1-, M2- og M3-metabolitterne viste sig alle at være farmakologisk aktive i en farmakodynamisk dyremodel, hvor M3 var mest potent, og M2 var mindst aktiv.

Palonosetron

Palonosetron elimineres ad flere veje, og ca. 50 % metaboliseres, så der dannes to primære metabolitter: N-oxid-palonosetron og 6-S-hydroxy-palonosetron. Disse metabolitter har hver under 1 % af palonosetrons 5-HT₃-receptorantagonistaktivitet. *In vitro*-metabolismestudier har tydet på, at CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 og CYP1A2 er involveret i palonosetrons metabolisme. De kliniske farmakokinetiske parametre er dog ikke signifikant forskellige mellem stoffer, der metaboliserer CYP2D6-substrater i mindre eller udbredt grad.

Elimination

Netupitant

Efter administration af en enkelt dosis Akynzeo elimineres netupitant fra kroppen på en multieksponentiel måde med en tilsyneladende gennemsnitlig elimineringshalveringstid på 88 timer hos cancerpatienter.

Nyreclearance er ikke en signifikant elimineringsvej for netupitant-relaterede stoffer. Den gennemsnitlige fraktion af en oral dosis netupitant, der udskilles uændret i urinen, er under 1 %. I alt hhv. 3,95 % og 70,7 % af den radioaktive dosis blev genfundet i urin og fæces.

Ca. halvdelen af radioaktiviteten, der blev administreret oralt som [14C]netupitant, blev genfundet i urin og fæces inden for 120 timer efter dosering. Det blev estimeret, at eliminering via begge veje var gennemført på Dag 20-30 efter doseringen.

Palonosetron

Efter administration af en enkelt oral dosis med 0,75 mg [14C]palonosetron til seks raske frivillige blev 85 % - 93 % af den totale radioaktivitet udskilt i urinen, og 5 % - 8 % blev udskilt i fæces. Mængden af uændret palonosetron, der blev udskilt i urinen, udgjorde ca. 40 % af den administrerede dosis. Hos raske personer, der fik palonosetron i kapsler med 0,5 mg, var den terminale elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) for palonosetron 37 ± 12 timer (gennemsnit \pm SD), og $t_{1/2}$ var 48 ± 19 timer hos cancerpatienter. Efter en enkelt dosis med ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var

den totale legemsclearance for palonosetron hos raske personer 160 ± 35 ml/t/kg (gennemsnit \pm SD), og nyreclearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/t/kg.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Netupitant

Maksimale koncentrationer og total eksponering af netupitant var øget hos personer med let (n=8), moderat (n=8) og svært (n=2) nedsat leverfunktion sammenlignet med matchende raske personer, selvom der var en udpræget individuel variabilitet både hos personer med nedsat leverfunktion og hos raske personer. Eksponeringen over for netupitant (C_{maks} , AUC_{0-1} og $AUC_{0-\infty}$) sammenlignet med hos matchende raske personer var hhv. 11 %, 28 % og 19 % større hos personer med let nedsat leverfunktion og 70 %, 88 % og 143 % større hos personer med moderat nedsat leverfunktion. Ingen dosisjustering er som sådan nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 9).

Palonosetron

En nedsat leverfunktion påvirker ikke signifikant den totale legemsclearance for palonosetron sammenlignet med raske personer. Selvom den terminale elimineringshalveringstid og den gennemsnitlige systemiske eksponering over for palonosetron er forhøjet hos personer med svært nedsat leverfunktion, kræver dette ikke en dosisreduktion.

Nedsat nyrefunktion

Netupitant

Der er ikke udført specifikke studier til at evaluere netupitant hos patienter med nedsat nyrefunktion. I ADME-studiet blev under 5 % af alt netupitant-relateret materiale udskilt i urinen, og under 1 % af netupitantdosis blev elimineret uændret i urinen, og derfor vil en akkumulering af netupitant eller metabolitter efter en enkelt dosis være ubetydelig. Desuden viste populationsfarmakokinetikstudiet ingen korrelation mellem farmakokinetiske parametre for netupitant og markører for nyredysfunktion.

Palonosetron

En let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering over for intravenøs palonosetron blev øget med ca. 28 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i forhold til raske personer. I et populationsfarmakokinetisk studie havde patienter med en nedsat kreatininclearance (CL_{CR}) også en reduceret palonosetronclearance, men denne reduktion førte til en signifikant ændring i palonosetroneksponeringen.

Derfor kan Akynzeo administreres uden en dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hverken netupitant eller palonosetron er blevet evalueret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Palonosetron

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Non-kliniske studier indikerer, at palonosetron kun ved meget høje koncentrationer kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisering og forlænge varigheden af aktionspotentialer. Degeneration af det seminiferøse epitel blev forbundet med palonosetron efter et 1-månedes toksicitetsstudie med gentagne orale doser hos rotter. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Der foreligger kun begrænsede data fra dyreforsøg angående placentar overførsel (se pkt. 4.6). Palonosetron er ikke mutagent. Høje doser af palonosetron

(der alle førte til mindst 15 gange den humane terapeutiske eksponering), som blev administreret dagligt i to år forårsagede en øget hyppighed af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, adrenal medulla) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. Den underliggende mekanisme er ikke helt forstået, men som følge af de høje administrerede doser, og da lægemidlet er beregnet til en enkelt administration hos mennesker, anses disse fund ikke for at være relevante for klinisk anvendelse.

Netupitant og kombination med palonosetron

I non-kliniske studier baseret på sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter en enkelt dosis og gentagne doser blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Fosfolipidose (skummende makrofager) er blevet observeret med administration af netupitant efter gentagen administration hos rotter og hunde. Virkningerne var reversible eller delvist reversible efter rekonvalescensperioden. Betydningen af disse fund for mennesker er ukendt.

Non-kliniske studier indikerer, at netupitant og dets metabolitter samt kombinationen med palonosetron kun ved meget høje koncentrationer kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisering og forlænge varigheden af aktionspotentialer. Reproduktionsstudier med netupitant til dyr indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet, fødsel eller postnatal udvikling. En øget forekomst af positionale føtale anomalier af lemmer og poter, fusionerede sternbrae samt agenese af den accessoriske lungelap blev observeret efter daglig administration af netupitant til kaniner ved 10 mg/kg/dag og derved i løbet af perioden med organogenese. I et pilotstudie udført med henblik på at finde dosisintervallet hos kaniner blev der observeret ganespalte, mikroftalmi og afaki hos fire fostre fra ét kuld i gruppen med 30 mg/kg/dag. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt. Der foreligger ingen data fra dyreforsøg med netupitant, hvad angår placentar overførsel og laktation. Netupitant er ikke mutagen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Indhold af hård kapsel

Netupitant-tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Saccharoselaurylsyreester
Povidon K-30
Croscarmellosematrik
Kolloid silica
Natriumstearyl fumarat
Magnesiumstearat

Palonosetron bløde kapsler

Indhold i bløde kapsler

Glycerolmonocaprylocaproat (type I)
Glycerol
Polyglyceryl oleat
Renset vand
Butylhydroxyanisol (E320)

Blød kapselskal

Gelatine
Glycerol
Sorbitol (E420)
1,4-sorbitan

Titandioxid (E171)

Hård kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Prægeblæk

Shellac-glasur (delvist esterificeret)

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/alu-blister.

Pakningsstørrelse med 1 hård kapsel eller 4 x 1 hård kapsel i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. maj 2015

Dato for seneste fornyelse: 9. januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant (som chloridhydrochlorid), hvilket svarer til 197,5 mg netupitant, og 0,25 mg palonosetron (som hydrochlorid).

Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml opløsning 4,7 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder ca. 24,8 mg natrium.

Hvis den rekonstitueres og fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder den endelige opløsning ca. 202 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite amorft pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Akynzeo er indiceret til voksne til:

- Forebyggelse af akut og forsinket kvalme og opkastning forbundet med højemetogen cisplatin-baseret cancerkemoterapi.
- Forebyggelse af akut og forsinket kvalme og opkastning i forbindelse med moderat emetogen cancerkemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 235 mg/0,25 mg (indholdet i ét hætteglas med pulver, rekonstitueret og fortyndet), der administreres som en infusion over 30 minutter, der påbegyndes ca. 30 minutter før start af hver kemoterapi-cyklus (se pkt. 6.6).

Ved afslutning af infusionen skal infusionsslangen skylles igennem med den samme fortyndingsvæske for at sikre fuldstændig administration af lægemiddel.

Den anbefalede dosis oral dexamethason bør reduceres med ca. 50 % ved administration sammen med fosnetupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen (se pkt. 4.5 og administrationsskemaet for kliniske studier i pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre personer

Ingen dosisjustering er nødvendig for ældre patienter. Der bør udvises forsigtighed, når dette lægemiddel anvendes til patienter over 75 år på grund af den lange halveringstid af de aktive stoffer og den begrænsede erfaring i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Det anses ikke for at være nødvendigt med en dosisjustering hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Nyreudskillelsen af netupitant er ubetydelig. En let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering over for intravenøs palonosetron blev øget med ca. 28 % hos personer med svært nedsat nyrefunktion i forhold til raske personer. Farmakokinetikken af palonosetron eller netupitant er ikke blevet undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet med behov for hæmodialyse, og der foreligger ingen data om virkningen og sikkerheden af fosnetupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen hos disse patienter. Derfor bør anvendelsen til disse patienter undgås.

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-8). Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 9). Da anvendelsen til patienter med svært nedsat leverfunktion kan være forbundet med en forøget eksponering over for netupitant, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Akynzeo hos børn i alderen fra 1 måned til under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel skal administreres intravenøst. Intravenøs administration sker fortrinsvis ved hjælp af en intravenøs infusion over 30 minutter (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forstoppelse

Da palonosetron kan forlænge transittiden i tyktarmen, bør patienter med tidligere forstoppelse eller tegn på subakut tarmobstruktion overvåges efter administration (se pkt. 4.8).

Serotonergt syndrom

Der er blevet rapporteret serotonergt syndrom med anvendelsen af 5-HT₃-antagonister enten alene eller i kombination med andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI'er) og serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (SNRI'er)). Der rådes til passende observation af patienterne for serotonergt syndrom-lignende symptomer (se pkt. 4.8).

QT-forlængelse

Et EKG-studie hos raske, voksne frivillige mænd og kvinder med oral netupitant enten 200 mg eller 600 mg, administreret i kombination med oral palonosetron hhv. 0,5 mg eller 1,5 mg. Studiet viste ingen klinisk vigtige virkninger på EKG-parametre: det største punktestimat af placebo- og baselinekorrigeret QTc-interval var 7,0 ms (ensidet øvre 95 % konfidensgrænse 8,8 ms), observeret 16 timer efter administration af supratherapeutiske doser (600 mg netupitant og 1,5 mg palonosetron). Den øvre 95 % konfidensgrænse for punktestimaterne af placebo- og baselinekorrigeret QTcI var konstant inden for 10 ms på alle tidspunkter i løbet af de 2 dage efter administration af studielægemidlet.

Da netupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen imidlertid indeholder en 5-HT₃-receptorantagonist bør der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller hos patienter, der har eller har anlæg for at udvikle en forlængelse af QT-intervallet. Disse betingelser omfatter patienter med en personlig eller en familiær anamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kongestivt hjertesvigt, bradyarytmi, ledningsforstyrrelser, og hos patienter, der tager lægemidler mod arytmi eller andre lægemidler, der fører til QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesæmi bør korrigeres før administration.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til at forebygge kvalme og opkastning i dagene efter kemoterapi, hvis det ikke er i forbindelse med en anden administration af kemoterapi.

Det bør ikke anvendes til at behandle kvalme og opkastning efter kemoterapi.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der kun foreligger begrænsede data fra disse patienter.

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive stoffer, som primært metaboliseres via CYP3A4 og har et snævert terapeutisk interval (se pkt. 4.5).

Kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4

Netupitant er en moderat hæmmer af CYP3A4 og kan øge eksponeringen over for kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4, f.eks. docetaxel (se pkt. 4.5). Derfor bør patienterne overvåges for en øget toksicitet af kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4, herunder irinotecan. Desuden kan netupitant også påvirke virkningen af kemoterapeutiske stoffer, der skal aktiveres af CYP3A4-metabolismen.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder ca. 24,8 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,24 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hvis lægemidlet rekonstitueres og fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder den endelige opløsning ca. 202 mg natrium pr. dosis, svarende til 10,1 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Når fosnetupitant administreres intravenøst, omdannes det hurtigt til netupitant. Det er sandsynligt, at der, efter administration af intravenøs fosnetupitant, forekommer interaktioner med andre lægemidler indeholdende aktive stoffer, der interagerer med oral netupitant. Følgende information er opnået fra studier udført med oral netupitant og studier udført med intravenøs fosnetupitant.

Hos mennesker elimineres netupitant primært via levermetabolisme medieret via CYP3A4 med en marginal nyreudskillelse. Netupitant er ved en dosis på 300 mg et substrat og en moderat hæmmer af CYP3A4 hos mennesker. Palonosetron elimineres fra kroppen via både nyreudskillelse og metaboliske processer, hvor sidstnævnte medieres via flere CYP-enzymmer. Palonosetron metaboliseres primært af CYP2D6, med mindre bidrag fra CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymmer. Baseret på *in vitro*-studier hæmmer eller inducerer palonosetron ikke cytokrom P450-isoenzym ved klinisk relevante koncentrationer.

Interaktion mellem oral netupitant og oral palonosetron

Der er ikke blevet observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem oral netupitant og oral palonosetron.

Interaktion med CYP3A4-substrater

Dexamethason

Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg netupitant eller en enkelt intravenøs dosis på 235 mg fosnetupitant sammen med et behandlingsprogram med dexamethason (20 mg på Dag 1, efterfulgt af 8 mg to gange dagligt fra Dag 2 til Dag 4) øgede eksponeringen over for dexamethason signifikant på en tids- og dosisafhængig måde. AUC_{0-24} (Dag 4) for dexamethason øgedes 2,4 gange ved administration sammen med 300 mg netupitant eller 235 mg fosnetupitant. Den farmakokinetiske profil for netupitant var uændret, når det blev administreret sammen med dexamethason. Den orale dexamethason-dosis bør som sådan reduceres med ca. 50 % ved administration sammen med fosnetupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen (se pkt. 4.2).

Kemoterapeutiske lægemidler (docetaxel, etoposid, cyclophosphamid)

Eksponering over for docetaxel og etoposid øgedes med hhv. 37 % og 21 % ved administration sammen med netupitant/palonosetron kapsler. Der blev ikke set nogen tilsvarende virkning med cyclophosphamid efter samtidig administration med netupitant.

Orale kontraktiva

Netupitant/palonosetron kapsler givet med en enkelt oral dosis på 60 µg ethinyløstradiol og 300 µg levonorgestrel, havde ingen signifikant virkning på AUC for ethinyløstradiol, og forøgede AUC for levonorgestrel 1,4 gange. En klinisk effekt på virkningen af hormonel kontraktion er usandsynlig. Der blev ikke observeret nogen relevante ændringer af farmakokinetikken for netupitant og palonosetron.

Erythromycin og midazolam

Eksponering for erythromycin og midazolam øgedes hhv. ca. 1,3 og 2,4 gange ved administration af hver af dem sammen med netupitant administreret oralt. Disse virkninger blev ikke anset for at have klinisk relevans. Den farmakokinetiske profil for netupitant var ikke påvirket af administration sammen med enten midazolam eller erythromycin. Den mulige virkning af øgede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner, som metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør overvejes ved administration af disse aktive stoffer sammen med netupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen.

Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI'er og SNRI'er)

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI'er, såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram, og SNRI'er, såsom venlafaxin eller duloxetin) (se pkt. 4.4).

Virkningen af andre lægemidler på Akynzeos farmakokinetik

Netupitant metaboliseres primært af CYP3A4. Derfor kan administration sammen med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4-aktiviteten, påvirke plasmakoncentrationen af netupitant. Som følge heraf bør administration sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) udføres

med forsigtighed, og administration sammen med kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås. Dette lægemiddel bør endvidere anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive stoffer med et snævert terapeutisk interval, som primært metaboliseres af CYP3A4, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin.

Virkningen af ketoconazol og rifampicin

Administration af CYP3A4-hæmmeren ketoconazol sammen med netupitant/palonosetron kapsler administreret oralt røgede AUC for netupitant 1,8 gange og C_{\max} 1,3 gange sammenlignet med administration af Akynzeo alene. Administration sammen med ketoconazol påvirkede ikke farmakokinetikken af palonosetron.

Administration af CYP3A4-induktoren rifampicin sammen med Akynzeo administreret oralt alene reducerede AUC for netupitant 5,2 gange, og C_{\max} 2,6 gange. Administration sammen med rifampicin påvirkede ikke farmakokinetikken af palonosetron. Som følge heraf bør administration sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) udføres med forsigtighed og administration sammen med kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås.

Yderligere interaktioner

Det er ikke sandsynligt, at fosnetupitant/palonosetron pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning interagerer med lægemidler, som er P-gp-substrater. Netupitant er ikke et substrat for P-gp. Da netupitant blev administreret på dag 8 i et 12-dages program med digoxin, blev der ikke observeret nogen ændringer i digoxins farmakokinetik.

Det er ikke sandsynligt, at fosnetupitant, netupitant eller dets metabolitter hæmmer effluks-transportøren BCRP, og hvis det forekommer, er det af ubetydelig klinisk relevans.

In vitro-data viser, at fosnetupitant hæmmer UGT2B7 / UGT2B15, og netupitant hæmmer UGT2B7. Størrelsesordenen for sådan en virkning i klinikken er ikke klarlagt. Der rådes derfor til forsigtighed, når netupitant og fosnetupitant kombineres med et oralt substrat for dette enzym (f.eks. zidovudin, valproinsyre, morfin).

In vitro-data tyder på, at netupitant hæmmer effluks-transportøren BCRP. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke klarlagt.

In vitro-data viser, at netupitant er en P-gp-hæmmer. I et studie udført hos raske frivillige personer påvirker netupitant ikke eksponeringen over for digoxin, et P-gp-substrat, hvorimod det øger dets C_{\max} med 1,09 gange [90 % CI 0,9-1,31]. Det kan ikke udelukkes, at denne virkning kan være mere udpræget og dermed klinisk relevant hos cancerpatienter, især patienter med unormal nyrefunktion. Derfor rådes der til forsigtighed, når netupitant kombineres med digoxin eller med andre P-gp-substrater, såsom dabigatran eller colchicin.

Farmakodynamiske interaktioner

Akynzeo indeholder en 5-HT₃-receptorantagonist, palonosetron, der kan øge forlængelsen af QT-intervallet. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, herunder men ikke begrænset til: levofloxacin, amytriptylin, alfuzosin, azythromicin, arsentrioxid (se pkt. 4.4). Endvidere skal der udvises forsigtighed i tilfælde af anvendelse af fosnetupitant/palonosetron samtidig med lægemidler med kendt induktion af hypokaliæmi, såsom ampicillin, albuterol, terbutalin, furosemid, thiazider, eller lægemidler, der vides at inducere bradykardi, såsom beta-blokkere, verapamil, diltiazem, digitalis og antiarytmika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder må ikke være gravide eller blive gravide, mens de er i behandling med fosnetupitant/palonosetron pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Der skal udføres en graviditetstest hos alle præmenopausale kvinder før behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal

anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til en måned efter behandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet

Fosnetupitant

Der er ingen data fra anvendelse af fosnetupitant eller netupitant til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogene virkninger, hos kaniner uden sikkerhedsmargin (se pkt. 5.3).

Palonosetron

Der er ingen data fra anvendelse af palonosetron til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af palonosetron, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Akynzeo er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om palonosetron eller netupitant udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Akynzeo bør ikke anvendes under amning. Amning skal ophøre under behandling med dette lægemiddel og i 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Fosnetupitant

Der er ikke observeret nogen virkning på fertiliteten i dyreforsøg.

Palonosetron

Degeneration af det seminiferøse epitel er blevet observeret i rottestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Akynzeo påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da det kan inducere svimmelhed, døsighed eller træthed, bør patienterne rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis sådanne symptomer opstår.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Almindelige bivirkninger rapporteret med Akynzeo var hovedpine (3,6 %), forstoppelse (3,0 %) og træthed (1,2 %). Ingen af disse hændelser var alvorlige.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er opstillet nedenfor pr. MedDRA systemorganklasse og hyppighed.

Den følgende konvention er blevet anvendt til klassifikation af hyppigheden:

Meget almindelig ($\geq 1/10$),

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

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

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

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$),

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			Cystitis
<i>Blod og lymfesystem</i>		Neutropeni	Leukopeni
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Nedsat appetit	Hypokaliæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		Søvnløshed	Akut psykose
			Humørændring
			Søvnforstyrrelse
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Svimmelhed	Hypoæstesi
			Somnolens
<i>Øjne</i>			Konjunktivitis
			Sløret syn
<i>Øre og labyrint</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hjerte</i>		1. grads atrioventrikulært blok	Arytmi
		Kardiomyopati	2. grads atrioventrikulært blok
		Ledningsforstyrrelse	Venstresidigt grenblok
		Takykardi	Højresidigt genblok
			Mitralklapinkompetens
			Myokardieiskæmi
			Ventrikulære ekstrasystoler
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypertension	Rødmen
			Hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Hikke	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Forstoppelse	Abdominal distension	Mundtørhed
		Abdominal smerter	Dysfagi
		Diarré	Eruktion
		Dyspepsi	Hæmorider
		Flatulens	Belægning på tungen
		Kvalme	Opkastning
<i>Hud og subkutane væv</i>		Alopeci	Erytem
		Urticaria	Pruritus
			Udslæt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Rygsmærter
			Smerter i ekstremiteterne

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Træthed	Asteni	Varmefølelse
			Brystsmerter (ikke fra hjertet)
			Præparatet smager unormalt
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet niveau af levertransaminaser	Forhøjet niveau af bilirubin i blodet
		Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase i blodet
		Forhøjet niveau af kreatinin i blodet	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase MB i blodet
		Elektrokardiogram forlænget QT	Forhøjet niveau af urinstof i blodet
			Elektrokardiogram depression i ST-segmentet
			Elektrokardiogram unormalt ST-T-segment
			Forhøjet niveau af myoglobin i blodet
			Forhøjet neutrofilantal
			Forhøjet niveau af troponin

Post-marketing data indikerer, at bivirkningsprofilen generelt svarer til den, der er observeret i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Netupitant:

Der kan ikke tilskrives nogen almindelige bivirkninger til netupitant, den nye komponent af den faste kombination.

Palonosetron:

Der er blevet rapporteret tilfælde af indlæggelseskrævende forstoppelse med fækal retention i forbindelse med palonosetron 0,75 mg.

Desuden er der blevet rapporteret øjenhævelse, dyspnø og myalgi som bivirkninger med oral palonosetron, men disse blev ikke observeret i løbet af udviklingen af netupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen. Alle disse reaktioner var ikke almindelige.

Meget sjældne tilfælde af anafylaksi, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner og shock er blevet rapporteret fra anvendelsen af intravenøst palonosetron efter markedsføring. Tegnene kan omfatte nældefeber, kløe, angioødem, lavt blodtryk, sammensnøring af halsen, trykken for brystet, dyspnø, bevidsthedstab.

Der er blevet rapporteret tilfælde af serotonergt syndrom med palonosetron alene. Tegnene kan omfatte tremor, agitation, svedtendens, myokloniske bevægelser, hypertoni og feber.

Sikkerhedsprofilen for Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning svarede til den, der blev observeret med Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

På baggrund af erfaringen med raske forsøgspersoner eksponeret for oral netupitant 600 mg i kombination med palonosetron 1,50 mg er de potentielle akutte symptomer på overdosering hovedpine, svimmelhed, forstoppelse, angst, palpitationer, euforisk humør og smerter i benene. I tilfælde af overdosering skal lægemidlet seponeres, og der skal sørges for generel støttebehandling og overvågning. Grundet den antiemetiske aktivitet af netupitant og palonosetron kan det forekomme, at emese induceret af et lægemiddel ikke er effektivt. Der er ikke blevet udført dialysestudier. Grundet det store fordelingsvolumen af palonosetron og netupitant er det imidlertid usandsynligt, at dialyse er en effektiv behandling af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin (5-HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA55

Virkningsmekanisme

Netupitant er en selektiv antagonist af humane substans P/neurokinin 1 (NK₁)-receptorer.

Fosnetupitant er prodrugget af netupitant, og det omdannes hurtigt til netupitant, når det administreres intravenøst (se pkt. 5.2).

Palonosetron er en 5-HT₃-receptorantagonist med en kraftig bindingsaffinitet for denne receptor, og en lille eller ingen affinitet for andre receptorer. Kemoterapeutiske stoffer fremkalder kvalme og opkastning ved at stimulere frigørelsen af serotonin fra enterokromaffinceller i tyndtarmen. Serotonin aktiverer så 5-HT₃-receptorer, der befinder sig på afferente vagusnerver, til at påbegynde opkastningsrefleksen.

Fosinset emese er blevet forbundet med aktiveringen af takykinin-familiens neurokinin 1 (NK₁)-receptorer (vidt udbredt i det centrale og perifere nervesystem) af substans P. Som vist i *in vitro*- og *in vivo*-studier hæmmer netupitant substans P-medieret respons.

Det blev vist, at netupitant krydsede blod-hjerne-barrieren med en NK₁-receptorokkupans på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % og 76,0 % i striatum hhv. 6, 24, 48, 72 og 96 timer efter administration af 300 mg netupitant.

Klinisk virkning og sikkerhed

Oral administration af Akynzeo i kombination med dexamethason har vist sig at forebygge akut og forsinket kvalme og opkastning forbundet med højemetogen eller moderat emetogen cancerkemoterapi i to separate, pivotale studier.

Højemetogen kemoterapi (HEC)-studie

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindt, kontrolleret klinisk multicenterstudie med 694 patienter blev virkningen og sikkerheden af enkelt-doser af oral netupitant i kombination med oral palonosetron sammenlignet med en enkelt oral dosis af palonosetron til cancerpatienter, der fik et kemoterapiprogram, som omfattede cisplatin (mediandosis = 75 mg/m²). Virkningen af Akynzeo blev

vrideret hos 135 patienter, der fik en enkelt oral dosis (netupitant 300 mg og palonosetron 0,5 mg), og hos 136 patienter, der fik oral palonosetron 0,5 mg alene.

Behandlingsprogrammer for armene med Akynzeo og palonosetron 0,5 mg vises i tabel 2 nedenfor.

Tabel 2: Oralt antiemetisk behandlingsprogram — HEC-studie

Behandlingsprogram	Dag 1	Dag 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg én gang dagligt
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg to gange dagligt

Det primære endepunkt for virkning var hyppigheden af fuldstændigt respons (complete response, CR) (defineret som ingen emetiske episoder, ingen nødmedicin) inden for 120 timer (samlet fase) efter start på administration af højemetogen kemoterapi.

En oversigt over de afgørende resultater fra dette studie vises i tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Andelen af patienter, der fik cisplatin-kemoterapi, respons pr. behandlingsgruppe og fase

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	p-værdi
Primære endepunkt			
Fuldstændigt respons Samlet fase [§]	89,6	76,5	0,004
Vigtigste sekundære endepunkter			
Fuldstændigt respons			
Akut fase [‡]	98,5	89,7	0,007
Forsinket fase [†]	90,4	80,1	0,018
Ingen emese			
Akut fase	98,5	89,7	0,007
Forsinket fase	91,9	80,1	0,006
Samlet fase	91,1	76,5	0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akut fase	98,5	93,4	0,050
Forsinket fase	90,4	80,9	0,004
Samlet fase	89,6	79,4	0,021

[‡]Akut fase: 0 til 24 timer efter behandling med cisplatin.

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer efter behandling med cisplatin.

[§]Samlet: 0 til 120 timer efter behandling med cisplatin.

Moderat emetogen kemoterapi (MEC)-studie

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret multicenterstudie af superioritet blev virkningen og sikkerheden af en enkel oral dosis af Akynzeo sammenlignet med en enkelt oral dosis af palonosetron 0,5 mg hos cancerpatienter med en planlagt første cyklus af et program med antracyclin og cyclophosphamid til behandling af en fast, malign tumor. På studietidspunktet blev antracyclin-cyclophosphamid-indeholdende kemoterapiprogrammer anset for at være moderat emetogene. Nylige retningslinjer har opdateret disse programmer til at være højemetogene.

Alle patienter fik en enkelt oral dosis dexamethason.

Tabel 4: Oralt antiemetisk behandlingsprogram – MEC-studie

Behandlingsprogram	Dag 1	Dag 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Ingen antiemetisk behandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Ingen antiemetisk behandling

Efter cyklus 1 var gennemført, havde patienterne mulighed for at deltage i et forlængelsesstudie med flere cyklusser, hvor de fik den samme behandling som tildelt i cyklus 1. Der var ingen præspecificeret grænse for antallet af på hinanden efterfølgende cyklusser for nogen af patienterne. I alt 1450 patients (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) fik studielægemiddel. Ud af disse gennemførte 1438 patienter (98,8 %) cyklus 1, og 1286 patienter (88,4 %) fortsatte behandlingen i forlængelsesfasen med flere cyklusser. I alt 907 patienter (62,3 %) gennemførte forlængelsesfasen med flere cyklusser op til maks. otte behandlingscyklusser.

I alt 724 patienter (99,9 %) blev behandlet med cyclophosphamid. Alle patienterne blev endvidere behandlet med enten doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primære endepunkt for virkning var CR-hyppigheden i den forsinkede fase, 25-120 timer efter administrationen af kemoterapi blev påbegyndt.

En oversigt af de afgørende resultater fra dette studie vises i tabel 5 nedenfor.

Tabel 5: Andelen af patienter, der fik kemoterapi med antracyklin og cyclophosphamid, respons pr. behandlingsgruppe og fase – cyklus 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-værdi*
Primære endepunkt			
Fuldstændigt respons Forsinket fase [†]	76,9	69,5	0,001
Vigtigste sekundære endepunkter			
Fuldstændigt respons			
Akut fase [‡]	88,4	85,0	0,047
Samlet fase [§]	74,3	66,6	0,001
Ingen emese			
Akut fase	90,9	87,3	0,025
Forsinket fase	81,8	75,6	0,004
Samlet fase	79,8	72,1	< 0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akut fase	87,3	87,9	Ikke signifikant
Forsinket fase	76,9	71,3	0,014
Samlet fase	74,6	69,1	0,020

* p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret pr. aldersklasse og region.

[‡]Akut fase: 0 til 24 timer efter et behandlingsprogram med antracyklin og cyclophosphamid

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer efter et behandlingsprogram med antracyklin og cyclophosphamid

[§]Samlet: 0 til 120 timer efter et behandlingsprogram med antracyklin og cyclophosphamid

Patienterne fortsatte i forlængelsesfasen med flere cyklusser i op til 7 yderligere kemoterapi-cyklusser. Den antiemetiske aktivitet af Akynzeo blev opretholdt i alle de gentagne cyklusser for de patienter, der fortsatte i de flere cyklusser.

Påvirkningen af kvalme og opkastning på patienternes dagligdag blev vurderet med *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Andelen af patienter uden en samlet påvirkning på dagligdagen var 6,3 % højere (p-værdi = 0,005) i Akynzeo-gruppen (78,5 %) end i palonosetrongruppen (72,1 %).

Sikkerhedsstudie med flere cyklusser hos patienter, der enten fik højemetogen kemoterapi eller moderat emetogen kemoterapi

I et separat studie blev i alt 413 patienter, der gennemgik indledende og gentagne kemoterapi-cyklusser (herunder programmer med carboplatin, cisplatin, oxaliplatin og doxorubicin) randomiseret til enten af få Akynzeo (n=309) eller aprepitant og palonosetron (n=104). Sikkerhed og virkning blev opretholdt i alle cyklusser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Akynzeo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Netupitant

Der foreligger ikke absolutte biotilgængelighedsdata for netupitant for mennesker. Baseret på data fra to studier med intravenøst netupitant er biotilgængeligheden hos mennesker estimeret til at være over 60 %.

I studier med orale enkeltdoser kunne netupitant måles i plasma fra 15 minutter til 3 timer efter dosering. Plasmakoncentrationerne fulgte en 1. ordens absorptionsproces og nåede C_{\max} på ca. 5 timer. Der var en supra-proportional øgning i parametre for C_{\max} og AUC for doser fra 10 mg til 300 mg. Hos 82 raske forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis netupitant på 300 mg, var den maksimale plasmakoncentration af netupitant (C_{\max}) 486 ± 268 ng/ml (gennemsnit \pm SD), og den mediane tid til maks. koncentration (T_{\max}) var 5,25 timer, AUC var 15.032 ± 6.858 t.ng/ml. I en samlet analyse havde kvinder en større eksponering over for netupitant sammenlignet med mænd. Der var en øgning i C_{\max} på 1,31 gange, en øgning af AUC på 1,02 gange og en øgning af halveringstiden på 1,36 gange. AUC_{0-∞} og C_{\max} for netupitant øgedes hhv. 1,1 gange og 1,2 gange efter et måltid med højt fedtindhold.

Fosnetupitant

Efter enkeltdosisadministration af Akynzeo administreret som en 30-minutters infusion til raske forsøgspersoner og cancerpatienter nåede fosnetupitant C_{\max} ved slutningen af infusionen med en tilsyneladende terminal halveringstid på mindre end 1 time. I løbet af 30 minutter efter gennemførelse af infusionen faldt koncentrationen af fosnetupitant til mindre end 1 % af C_{\max} . De farmakokinetiske parametre for netupitant og palonosetron svarede til dem, der blev observeret efter Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler.

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre (gennemsnit og CV%) efter enkeltdosisadministration af Akynzeo pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos raske frivillige (*healthy volunteers*, HV'er) og cancerpatienter

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron ²
C_{\max} (ng/ml)	HV'er	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patienter	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{\max} ¹ (t)	HV'er	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55

	Patienter	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*t/ml)	HV'er	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patienter	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
t _{1/2} (t)	HV'er	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patienter	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ median (min-max); ² i.v.-bolus hos HV'er

Fosnetupitants C_{max} og AUC var lavere hos patienter end hos raske forsøgspersoner, selvom de systemiske eksponeringer for netupitant var sammenlignelige.

Der var hos raske forsøgspersoner en dosisproportional stigning i den systemiske eksponering for fosnetupitant ved en dosisstigning af fosnetupitant fra 17,6 til 353 mg.

Palonosetron

Efter oral administration er palonosetron velabsorberet med en absolut biotilgængelighed, der når op til 97 %. Efter orale enkelt doser med en stødpudeopløsning var de gennemsnitlige maksimale palonosetronkoncentrationer (C_{max}) og arealet under kurven over koncentration versus tid (AUC_{0-∞}) dosisproportionalt over doseringsintervallet fra 3,0 til 80 mikrog/kg hos raske forsøgspersoner. Hos 36 raske mænd og kvinder, der fik en enkelt oral dosis palonosetron på 0,5 mg var den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) 0,81 ± 1,66 ng/ml (gennemsnit ± SD) og tiden til maks. koncentration (T_{max}) var 5,1 ± 1,7 timer. Hos kvinder (n=18) var den gennemsnitlige AUC 35 % højere, og den gennemsnitlige C_{max} var 26 % højere end hos mænd (n=18). Hos 12 cancerpatienter, der fik en enkelt oral dosis palonosetron 0,5 mg en time før kemoterapi, var C_{max} 0,93 ± 0,34 ng/ml, og T_{max} var 5,1 ± 5,9 timer. AUC var 30 % højere for cancerpatienter end for raske forsøgspersoner. Et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke C_{max} og AUC for oral palonosetron.

Fordeling

Netupitant

Efter en enkelt oral 300 mg dosisadministration hos cancerpatienter var fordelingen af netupitant karakteriseret ved en to kompartment-model med en estimeret median systemisk clearance på 20,5 l/t og et stort fordelingsvolumen i det centrale kompartment (486 l). Den humane plasmaproteinbinding af netupitant og dets to største metabolitter, M1 og M3, er > 99 % ved koncentrationer i intervallet fra 10 til 1500 ng/ml. Den tredje større metabolit, M2, er > 97 % bundet til plasmaproteiner.

Fosnetupitant

Det gennemsnitlige ± SD fordelingsvolumen (V_z) for fosnetupitant var hos raske forsøgspersoner og patienter henholdsvis 124 ± 76 l og 296 ± 535 l. Den humane plasmaproteinbinding af fosnetupitant var 92 % ved 1 mikromolær og 95 % ved 10 mikromolær. Den fri fraktion var i intervallet 5 til 8 %.

Palonosetron

Palonosetron har et fordelingsvolumen på ca. 8,3 ± 2,5 l/kg. Ca. 62 % palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Netupitant

Der er blevet detekteret tre metabolitter i humant plasma ved orale doser af netupitant på 30 mg og derved (desmethylderivatet M1, N-oxiderivatet M2, OH-methylderivatet M3). *In vitro*-metabolismestudier har tydet på, at CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C9 er involveret i netupitants metabolisme. Efter administration af en enkelt oral dosis med 300 mg netupitant var det gennemsnitlige forhold af plasma-netupitant/plasma-radioaktivitet i intervallet fra 0,13 til 0,49 i løbet af 96 timer efter doseringen. Forholdene var tidsafhængige med værdier, der faldt gradvist fra 24 timer efter doseringen, hvilket indikerer, at netupitant metaboliseres hurtigt. Gennemsnitligt C_{max} var ca. 11 %, 47 % og 16 % af udgangsstoffet for hhv. M1, M2 og M3. M2 havde den laveste AUC relativt til udgangsstoffet (14 %), hvorimod AUC for M1 og M3 var hhv. ca. 29 % og 33 % af udgangsstoffet.

M1-, M2- og M3-metabolitterne viste sig alle at være farmakologisk aktive i en farmakodynamisk dyremodel, hvor M3 var mest potent, og M2 var mindst aktiv.

Fosnetupitant

Fosnetupitant omdannes hurtigt *in vivo* til netupitant ved hjælp af metabolisk hydrolyse. Hos patienter, der fik Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning intravenøst, var netupitant-eksponeringen 17 gange fosnetupitant-eksponeringen bestemt ved hjælp af deres AUC-forhold. Netupitant-metabolitterne M1, M2 og M3 blev hurtigt dannet fra det frigjorte netupitant. Hos patienter var eksponeringen for metabolitterne M1, M2 og M3 32 %, 21 % og 28 % af netupitant-eksponeringen bestemt ved hjælp af deres AUC-forhold. Den mediane t_{\max} for M1, M2 og M3 var henholdsvis 12, 2 og 12 timer.

Palonosetron

Palonosetron elimineres ad flere veje, og ca. 50 % metaboliseres, så der dannes to primære metabolitter: N-oxid-palonosetron og 6-S-hydroxy-palonosetron. Disse metabolitter har hver under 1 % af palonosetrons 5-HT₃-receptorantagonistaktivitet. *In vitro*-metabolismestudier har tydet på, at CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 og CYP1A2 er involveret i palonosetrons metabolisme. De kliniske farmakokinetiske parametre er dog ikke signifikant forskellige mellem stoffer, der metaboliserer CYP2D6-substrater i ringe eller udbredt grad.

Elimination

Netupitant

Efter administration af en enkelt dosis Akynzeo elimineres netupitant fra kroppen på en multieksponentiel måde med en tilsyneladende gennemsnitlig eliminationshalveringstid på 88 timer hos cancerpatienter.

Renal clearance er ikke en signifikant elimineringsvej for netupitant-relaterede stoffer. Den gennemsnitlige fraktion af en oral dosis netupitant, der udskilles uændret i urinen, er under 1 %. I alt hhv. 3,95 % og 70,7 % af den radioaktive dosis blev genfundet i urin og fæces.

Ca. halvdelen af radioaktiviteten, der blev administreret oralt som [14C]netupitant, blev genfundet i urin og fæces inden for 120 timer efter dosering. Det blev estimeret, at elimination via begge veje var gennemført på Dag 20-30 efter doseringen.

Fosnetupitant

Efter intravenøs administration af Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning faldt plasmakoncentrationerne af fosnetupitant i henhold til en biekspontiel profil. 30 minutter efter endt infusion var den gennemsnitlige plasmakoncentration af fosnetupitant mindre end 1 % af C_{\max} .

Palonosetron

Efter administration af en enkelt oral dosis med 0,75 mg [14C]palonosetron til seks raske forsøgspersoner blev 85 % - 93 % af den totale radioaktivitet udskilt i urinen, og 5 % - 8 % blev udskilt i fæces. Mængden af uændret palonosetron, der blev udskilt i urinen, udgjorde ca. 40 % af den administrerede dosis. Hos raske forsøgspersoner, der fik palonosetron i kapsler med 0,5 mg, var den terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) for palonosetron 37 ± 12 timer (gennemsnit \pm SD), og $t_{1/2}$ var 48 ± 19 timer hos cancerpatienter. Efter en enkelt dosis med ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var den totale legemsclearance for palonosetron hos raske forsøgspersoner 160 ± 35 ml/t/kg (gennemsnit \pm SD), og renal clearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/t/kg.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Netupitant

Maksimal koncentration og total eksponering af netupitant var øget hos personer med let (n=8), moderat (n=8) og svært (n=2) nedsat leverfunktion sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner, selvom der var en udpræget individuel variabilitet både hos forsøgspersoner med

nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner. Eksponeringen for netupitant (C_{\max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) sammenlignet med matchende raske personer var hhv. 11 %, 28 % og 19 % højere hos personer med let nedsat leverfunktion og 70 %, 88 % og 143 % højere hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion. Ingen dosisjustering er som sådan nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 9).

Palonosetron

Nedsat leverfunktion påvirker ikke signifikant den totale legemsclearance for palonosetron sammenlignet med raske forsøgspersoner. Selvom den terminale eliminationshalveringstid og den gennemsnitlige systemiske eksponering for palonosetron er øget hos personer med svært nedsat leverfunktion, kræver dette ikke dosisreduktion.

Nedsat nyrefunktion

Netupitant

Der er ikke udført specifikke studier til at evaluere netupitant hos patienter med nedsat nyrefunktion. I ADME-studiet blev under 5 % af alt netupitant-relateret materiale udskilt i urinen, og under 1 % af netupitantdosis blev elimineret uændret i urinen, og derfor vil en akkumulering af netupitant eller metabolitter efter en enkelt dosis være ubetydelig. Desuden viste populationsfarmakokinetikstudiet ingen korrelation mellem farmakokinetiske parametre for netupitant og markører for renal dysfunktion.

Palonosetron

En let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron blev øget med ca. 28 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i forhold til raske forsøgspersoner. I et populationsfarmakokinetisk studie havde patienter med en nedsat kreatininclearance (CL_{CR}) også en reduceret palonosetronclearance, men denne reduktion førte ikke til en signifikant ændring i palonosetroneksponeringen.

Derfor kan Akynzeo administreres uden dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hverken netupitant eller palonosetron er blevet evalueret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Palonosetron

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor at være af ringe klinisk relevans. Non-kliniske studier indikerer, at palonosetron kun kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisering og forlænge varigheden af aktionspotentialet ved meget høje koncentrationer. Degeneration af det seminiferøse epitel blev forbundet med palonosetron efter et 1-månedes toksicitetsstudie med gentagne orale doser hos rotter. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Der foreligger kun begrænsede data fra dyreforsøg angående placentar overførsel (se pkt. 4.6). Palonosetron er ikke mutagent. Høje doser af palonosetron (der alle førte til mindst 15 gange den humane terapeutiske eksponering), som blev administreret dagligt i to år forårsagede en øget hyppighed af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, adrenal medulla) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. De underliggende mekanismer er ikke helt forstået, men som følge af de høje administrerede doser, og da lægemidlet er beregnet til en enkelt administration hos mennesker, anses disse fund ikke for at være relevante for klinisk anvendelse.

Netupitant og kombination med palonosetron

I non-kliniske studier baseret på sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter en enkeltdosis og gentagne doser blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor at være af ringe klinisk relevans. Fosfolipidose (skummende makrofager) er blevet observeret med administration af netupitant efter gentagen administration hos rotter og hunde. Virkningerne var reversible eller delvist reversible efter rekonvalescensperioden. Betydningen af disse fund for mennesker er ukendt.

Non-kliniske studier indikerer, at netupitant og dets metabolitter samt kombinationen med palonosetron kun kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisering og forlænge varigheden af aktionspotentialer ved meget høje koncentrationer. Reproduktionsstudier med netupitant hos dyr indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet, fødsel eller postnatal udvikling. En øget forekomst af positionale føtale anomalier af lemmer og poter, fusionerede sternbrae samt agenese af den accessoriske lungelap blev observeret efter daglig administration af netupitant til kaniner ved 10 mg/kg/dag og derover i løbet af perioden med organogenese. I et pilotstudie udført med henblik på at finde dosisintervallet hos kaniner blev der observeret ganespalte, mikrofthalmi og afaki hos fire fostre fra ét kuld i gruppen med 30 mg/kg/dag. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt. Der foreligger ingen data fra dyreforsøg med netupitant, hvad angår placentar overførsel og laktation. Netupitant er ikke mutagen.

Fosnetupitant

Daglig intravenøs administration af fosnetupitant hos rotter (ved 3 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus) i perioden med organogenese frembragte forsinket ossifikation af pubis. Der blev ikke observeret nogen virkning på embryoføtal udvikling ved daglig administration af op til 13 mg/kg fosnetupitant hos rotter (2 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus). På grund af den begrænsede systemiske eksponering for fosnetupitant hos drægtige rotter er det ikke muligt at lave en AUC-baseret sammenligning af fosnetupitant-eksponering hos rotter og mennesker. Der blev observeret en stigning i resorptioner ved daglig intravenøs administration af fosnetupitant ved 6 mg/kg/dag og derover hos kaniner (9 gange den humane AUC for fosnetupitant og 0,4 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus) i perioden med organogenese. Der blev ikke observeret nogen virkning hos kaniner ved 3 mg/kg/dag (5,4 gange den humane AUC for fosnetupitant og 0,4 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus). Daglig intravenøs administration af 39 mg/kg fosnetupitant hos rotter (3 gange AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus) under organogenese til og med laktation frembragte lavere kropsvægt hos afkommet ved fødsel til og med modent stadium og forsinket fysisk udvikling (pinna-løsning, øjenåbning og præputial separation). Disse virkninger var forbundet med toksicitet hos moderdyret (reduceret væggtilvækst og fødeindtagelse). Der forekom ingen virkning hos afkom eller moderdyr ved 13 mg/kg/dag (2 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus).

Fosnetupitant-palonosetron-kombinationen

Intravenøs og intraarteriel administration hos kaniner: Af kliniske tegn blev der observeret meget svagt til let erytem. Der blev ikke observeret forandringer ved mikroskopisk undersøgelse. Paravenøs administration (en ikke-tilsigtet klinisk vej/fejladministration) hos kaniner: Af kliniske tegn blev der observeret meget svagt til let erytem og meget svagt ødem. Ved mikroskopisk undersøgelse blev der rapporteret kronisk inflammation (fra let til moderat), epidermal hyperplasi (fra minimal til let) i dermis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Dinatriumedetat (E386)
Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)
Saltsyre (E507) (1M til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Akynzeo pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er uforlideligt med alle opløsninger, der indeholder divalente kationer (f.eks. Ca^{2+} , Mg^{2+}), herunder Hartmans opløsning og Ringers laktatopløsning.

Akynzeo pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning bør ikke infunderes samtidig med eller blandes med andre intravenøse stoffer, additiver eller lægemidler, med mindre der er påvist forlidelighed. Hvis den samme intravenøse infusionsslange anvendes til sekventiel infusion af flere forskellige lægemidler, skal slangen før og efter infusion af Akynzeo skylles igennem med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Præparatet skal fortyndes umiddelbart efter rekonstitution. Der er påvist kemisk, fysisk og mikrobiologisk brugsstabilitet efter rekonstitution og fortynding i 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml-enkeltdosishætteglas af glas med 20 mm-gummiprop og 20 mm-aluminiumshætteforsegling.
Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Akynzeo skal rekonstitueres og herefter fortyndes før administration.

Klargøring af Akynzeo

Trin 1	Indicér aseptisk 20 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i hætteglasset. Sørg for, at solvenset tilsættes til hætteglasset langs hætteglassets side. Undlad at injicere i en stråle for at forhindre skumdannelse. Hvirvl hætteglasset forsigtigt rundt i 3 minutter. Pulveret skal være opløst, før opløsningen fortyndes i infusionsposen.
Trin 2	Klargør aseptisk et infusionshætteglas eller en infusionspose fyldt med 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Trin 3	Fortynding bør ske umiddelbart efter rekonstitution (ifølge trin 1). Udtræk aseptisk hele volumen af rekonstitueret opløsning fra AKYNZEO-hætteglasset, og overfør det til infusionshætteglasset eller infusionsposen, der indeholder 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indtil der er opnået et samlet volumen på 50 ml.
Trin 4	Vend forsigtigt hætteglasset eller posen om indtil fuldstændig opløsning.
Trin 5	Før administration inspiceres den endelige fortyndede opløsning for partikler og misfarvning. Kassér hætteglasset eller posen, hvis der observeres partikler og/eller misfarvning.

Akynzeo må ikke rekonstitueres eller blandes med opløsninger, for hvilke der ikke er fastlagt fysisk eller kemisk forlidelighed (se pkt. 6.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1001/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. maj 2015
Dato for seneste fornyelse: 9. januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas på 20 ml indeholder 235 mg fosnetupitant (som chloridhydrochlorid), hvilket svarer til 197,5 mg netupitant, og 0,25 mg palonosetron (som hydrochlorid).

Hver ml koncentrat til opløsning indeholder 11,75 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 9,87 mg netupitant, og 0,0125 mg palonosetron

Efter fortynding indeholder 1 ml opløsning 4,7 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder ca. 24,4 mg natrium.

Hvis det fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder den endelige opløsning ca. 202 mg natrium.

Alle hjælpemidler er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Akynzeo er indiceret til voksne til:

- Forebyggelse af akut og forsinket kvalme og opkastning forbundet med højemetogen cisplatin-baseret cancerkemoterapi.
- Forebyggelse af akut og forsinket kvalme og opkastning i forbindelse med moderat emetogen cancerkemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 235 mg/0,25 mg (indholdet i ét hætteglas med koncentrat, fortyndet), der administreres som en infusion over 30 minutter, der påbegyndes ca. 30 minutter før start af hver kemoterapi-cyklus (se pkt. 6.6).

Ved afslutning af infusionen skal infusionsslangen skylles igennem med den samme fortyndingsvæske for at sikre fuldstændig administration af lægemidlet.

Den anbefalede dosis oral dexamethason bør reduceres med ca. 50 % ved administration sammen med fosnetupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen (se pkt. 4.5 og administrationsskemaet for kliniske studier i pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre personer

Ingen dosisjustering er nødvendig for ældre patienter. Der bør udvises forsigtighed, når dette lægemiddel anvendes til patienter over 75 år på grund af den lange halveringstid af de aktive stoffer og den begrænsede erfaring i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Det anses ikke for at være nødvendigt med en dosisjustering hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Nyreudskillelsen af netupitant er ubetydelig. En let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering over for intravenøs palonosetron blev øget med ca. 28 % hos personer med svært nedsat nyrefunktion i forhold til raske personer. Farmakokinetikken af palonosetron eller netupitant er ikke blevet undersøgt hos personer med nyresygdom i slutstadiet med behov for hæmodialyse, og der foreligger ingen data om virkningen og sikkerheden af fosnetupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen hos disse patienter. Derfor bør anvendelsen til disse patienter undgås.

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-8). Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 9). Da anvendelsen til patienter med svært nedsat leverfunktion kan være forbundet med en forøget eksponering over for netupitant, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Akynzeo hos børn i alderen fra 1 måned til under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel skal administreres intravenøst. Intravenøs administration sker fortrinsvis ved hjælp af en intravenøs infusion over 30 minutter (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forstoppelse

Da palonosetron kan forlænge transittiden i tyktarmen, bør patienter med tidligere forstoppelse eller tegn på subakut tarmobstruktion overvåges efter administration (se pkt. 4.8).

Serotonergt syndrom

Der er blevet rapporteret serotonergt syndrom med anvendelsen af 5-HT₃-antagonister enten alene eller i kombination med andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI'er) og serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (SNRI'er)). Der rådes til passende observation af patienterne for serotonergt syndrom-lignende symptomer (se pkt. 4.8).

QT-forlængelse

Et EKG-studie hos raske, voksne frivillige mænd og kvinder med oral netupitant enten 200 mg eller 600 mg, administreret i kombination med oral palonosetron hhv. 0,5 mg eller 1,5 mg. Studiet viste ingen klinisk vigtige virkninger på EKG-parametre: det største punktestimat af placebo- og baselinekorrigeret QTc-interval var 7,0 ms (ensidet øvre 95 % konfidensgrænse 8,8 ms), observeret 16 timer efter administration af supratherapeutiske doser (600 mg netupitant og 1,5 mg palonosetron). Den øvre 95 % konfidensgrænse for punktestimaterne af placebo- og baselinekorrigeret QTcI var konstant inden for 10 ms på alle tidspunkter i løbet af de 2 dage efter administration af studielægemidlet.

Da netupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen imidlertid indeholder en 5-HT₃-receptorantagonist bør der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller hos patienter, der har eller har anlæg for at udvikle en forlængelse af QT-intervallet. Disse betingelser omfatter patienter med en personlig eller en familiær anamnese med QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser, kongestivt hjertesvigt, bradyarytmi, ledningsforstyrrelser, og hos patienter, der tager lægemidler mod arytmi eller andre lægemidler, der fører til QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser. Hypokaliæmi og hypomagnesæmi bør korrigeres før administration.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til at forebygge kvalme og opkastning i dagene efter kemoterapi, hvis det ikke er i forbindelse med en anden administration af kemoterapi.

Det bør ikke anvendes til at behandle kvalme og opkastning efter kemoterapi.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der kun foreligger begrænsede data fra disse patienter.

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive stoffer, som primært metaboliseres via CYP3A4 og har et snævert terapeutisk interval (se pkt. 4.5).

Kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4

Netupitant er en moderat hæmmer af CYP3A4 og kan øge eksponeringen over for kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4, f.eks. docetaxel (se pkt. 4.5). Derfor bør patienterne overvåges for en øget toksicitet af kemoterapeutiske stoffer, der er substrater for CYP3A4, herunder irinotecan. Desuden kan netupitant også påvirke virkningen af kemoterapeutiske stoffer, der skal aktiveres af CYP3A4-metabolismen.

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder ca. 24,4 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,22 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hvis lægemidlet fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder den endelige opløsning ca. 202 mg natrium pr. dosis, svarende til 10,1 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Når fosnetupitant administreres intravenøst, omdannes det hurtigt til netupitant. Det er sandsynligt, at der, efter administration af intravenøs fosnetupitant, forekommer interaktioner med andre lægemidler indeholdende aktive stoffer, der interagerer med oral netupitant. Følgende information er opnået fra studier udført med oral netupitant og studier udført med intravenøs fosnetupitant.

Hos mennesker elimineres netupitant primært via levermetabolisme medieret via CYP3A4 med en marginal nyreudskillelse. Netupitant er ved en dosis på 300 mg et substrat og en moderat hæmmer af CYP3A4 hos mennesker. Palonosetron elimineres fra kroppen via både nyreudskillelse og metaboliske processer, hvor sidstnævnte medieres via flere CYP-enzymmer. Palonosetron metaboliseres primært af CYP2D6, med mindre bidrag fra CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymmer. Baseret på *in vitro*-studier hæmmer eller inducerer palonosetron ikke cytokrom P450-isoenzym ved klinisk relevante koncentrationer.

Interaktion mellem oral netupitant og oral palonosetron

Der er ikke blevet observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem oral netupitant og oral palonosetron.

Interaktion med CYP3A4-substrater

Dexamethason

Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg netupitant eller en enkelt intravenøs dosis på 235 mg fosnetupitant sammen med et behandlingsprogram med dexamethason (20 mg på Dag 1, efterfulgt af 8 mg to gange dagligt fra Dag 2 til Dag 4) øgede eksponeringen over for dexamethason signifikant på en tids- og dosisafhængig måde. $AUC_{0-84\text{h}}$ (Dag 4) for dexamethason øgedes 2,4 gange ved administration sammen med 300 mg netupitant eller 235 mg fosnetupitant. Den farmakokinetiske profil for netupitant var uændret, når det blev administreret sammen med dexamethason. Den orale dexamethason-dosis bør som sådan reduceres med ca. 50 % ved administration sammen med fosnetupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen (se pkt. 4.2).

Kemoterapeutiske lægemidler (docetaxel, etoposid, cyclophosphamid)

Eksponering over for docetaxel og etoposid øgedes med hhv. 37 % og 21 % ved administration sammen med netupitant/palonosetron kapsler. Der blev ikke set nogen tilsvarende virkning med cyclophosphamid efter samtidig administration med netupitant.

Orale kontraktiva

Netupitant/palonosetron kapsler givet med en enkelt oral dosis på 60 µg ethinyløstradiol og 300 µg levonorgestrel, havde ingen signifikant virkning på AUC for ethinyløstradiol, og forøgede AUC for levonorgestrel 1,4 gange. En klinisk effekt på virkningen af hormonel kontraktion er usandsynlig. Der blev ikke observeret nogen relevante ændringer af farmakokinetikken for netupitant og palonosetron.

Erythromycin og midazolam

Eksponering for erythromycin og midazolam øgedes hhv. ca. 1,3 og 2,4 gange ved administration af hver af dem sammen med netupitant administreret oralt. Disse virkninger blev ikke anset for at have klinisk relevans. Den farmakokinetiske profil for netupitant var ikke påvirket af administration sammen med enten midazolam eller erythromycin. Den mulige virkning af øgede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner, som metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør overvejes ved administration af disse aktive stoffer sammen med netupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen.

Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI'er og SNRI'er)

Der har været rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI'er, såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram, og SNRI'er, såsom venlafaxin eller duloxetin) (se pkt. 4.4).

Virkningen af andre lægemidler på Akynzeos farmakokinetik

Netupitant metaboliseres primært af CYP3A4. Derfor kan administration sammen med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4-aktiviteten, påvirke plasmakoncentrationen af netupitant. Som følge heraf bør administration sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) udføres

med forsigtighed, og administration sammen med kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås. Dette lægemiddel bør endvidere anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive stoffer med et snævert terapeutisk interval, som primært metaboliseres af CYP3A4, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin.

Virkningen af ketoconazol og rifampicin

Administration af CYP3A4-hæmmeren ketoconazol sammen med netupitant/palonosetron kapsler administreret oralt øgede AUC for netupitant 1,8 gange og C_{\max} 1,3 gange sammenlignet med administration af Akynzeo alene. Administration sammen med ketoconazol påvirkede ikke farmakokinetikken af palonosetron.

Administration af CYP3A4-induktoren rifampicin sammen med Akynzeo administreret oralt alene reducerede AUC for netupitant 5,2 gange, og C_{\max} 2,6 gange. Administration sammen med rifampicin påvirkede ikke farmakokinetikken af palonosetron. Som følge heraf bør administration sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) udføres med forsigtighed og administration sammen med kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) bør undgås.

Yderligere interaktioner

Det er ikke sandsynligt, at fosnetupitant/palonosetron koncentrat til infusionsvæske, opløsning interagerer med lægemidler, som er P-gp-substrater. Netupitant er ikke et substrat for P-gp. Da netupitant blev administreret på dag 8 i et 12-dages program med digoxin, blev der ikke observeret nogen ændringer i digoxins farmakokinetik.

Det er ikke sandsynligt, at fosnetupitant, netupitant eller dets metabolitter hæmmer effluks-transportøren BCRP, og hvis det forekommer, er det af ubetydelig klinisk relevans.

In vitro-data viser, at fosnetupitant hæmmer UGT2B7 / UGT2B15, og netupitant hæmmer UGT2B7. Størrelsesordenen for sådan en virkning i klinikken er ikke klarlagt. Der rådes derfor til forsigtighed, når netupitant og fosnetupitant kombineres med et oralt substrat for dette enzym (f.eks. zidovudin, valproinsyre, morfin).

In vitro-data tyder på, at netupitant hæmmer effluks-transportøren BCRP. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke klarlagt.

In vitro-data viser, at netupitant er en P-gp-hæmmer. I et studie udført hos raske frivillige personer påvirker netupitant ikke eksponeringen over for digoxin, et P-gp-substrat, hvorimod det øger dets C_{\max} med 1,09 gange [90 % CI 0,9-1,31]. Det kan ikke udelukkes, at denne virkning kan være mere udpræget og dermed klinisk relevant hos cancerpatienter, især patienter med unormal nyrefunktion. Derfor rådes der til forsigtighed, når netupitant kombineres med digoxin eller med andre P-gp-substrater, såsom dabigatran eller colchicin.

Farmakodynamiske interaktioner

Akynzeo indeholder en 5-HT₃-receptorantagonist, palonosetron, der kan øge forlængelsen af QT-intervallet. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, herunder men ikke begrænset til: levofloxacin, amytriptylin, alfuzosin, azythromicin, arsentrioxid (se pkt. 4.4). Endvidere skal der udvises forsigtighed i tilfælde af anvendelse af fosnetupitant/palonosetron samtidig med lægemidler med kendt induktion af hypokaliæmi, såsom ampicillin, albuterol, terbutalin, furosemid, thiazider, eller lægemidler, der vides at inducere bradykardi, såsom beta-blokkere, verapamil, diltiazem, digitalis og antiarytmika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder må ikke være gravide eller blive gravide, mens de er i behandling med fosnetupitant/palonosetron koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Der skal udføres en graviditetstest hos alle præmenopausale kvinder før behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til en måned efter behandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet

Fosnetupitant

Der er ingen data fra anvendelse af fosnetupitant eller netupitant til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogene virkninger, hos kaniner uden sikkerhedsmargin (se pkt. 5.3).

Palonosetron

Der er ingen data fra anvendelse af palonosetron til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af palonosetron, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Akynzeo er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om palonosetron eller netupitant udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Akynzeo bør ikke anvendes under amning. Amning skal ophøre under behandling med dette lægemiddel og i 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Fosnetupitant

Der er ikke observeret nogen virkning på fertiliteten i dyreforsøg.

Palonosetron

Degeneration af det seminiferøse epitel er blevet observeret i rottestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Akynzeo påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da det kan inducere svimmelhed, døsighed eller træthed, bør patienterne rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis sådanne symptomer opstår.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Almindelige bivirkninger rapporteret med Akynzeo var hovedpine (3,6 %), forstoppelse (3,0 %) og træthed (1,2 %). Ingen af disse hændelser var alvorlige.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er opstillet nedenfor pr. MedDRA systemorganklasse og hyppighed.

Den følgende konvention er blevet anvendt til klassifikation af hyppigheden:

Meget almindelig ($\geq 1/10$),

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

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

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

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$),

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			Cystitis
<i>Blod og lymfesystem</i>		Neutropeni	Leukopeni
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Nedsat appetit	Hypokaliæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		Søvnløshed	Akut psykose
			Humørændring
			Søvnforstyrrelse
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Svimmelhed	Hypoæstesi
			Somnolens
<i>Øjne</i>			Konjunktivitis
			Sløret syn
<i>Øre og labyrint</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hjerte</i>		1. grads atrioventrikulært blok	Arytmi
		Kardiomyopati	2. grads atrioventrikulært blok
		Ledningsforstyrrelse	Venstresidigt grenblok
		Takykardi	Højresidigt genblok
			Mitralklapinkompetens
			Myokardieiskæmi
			Ventrikulære ekstrasystoler
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypertension	Rødmen
			Hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Hikke	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Forstoppelse	Abdominal distension	Mundtørhed
		Abdominalsmærter	Dysfagi
		Diarré	Eruktion
		Dyspepsi	Hæmorider
		Flatulens	Belægning på tungen
		Kvalme	Opkastning
<i>Hud og subkutane væv</i>		Alopeci	Erytem
		Urticaria	Pruritus
			Udslæt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Rygsmærter
			Smærter i ekstremiteterne

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Træthed	Asteni	Varmefølelse
			Brystsmerter (ikke fra hjertet)
			Præparatet smager unormalt
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet niveau af levertransaminaser	Forhøjet niveau af bilirubin i blodet
		Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase i blodet
		Forhøjet niveau af kreatinin i blodet	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase MB i blodet
		Elektrokardiogram forlænget QT	Forhøjet niveau af urinstof i blodet
			Elektrokardiogram depression i ST-segmentet
			Elektrokardiogram unormalt ST-T-segment
			Forhøjet niveau af myoglobin i blodet
			Forhøjet neutrofilantal
			Forhøjet niveau af troponin

Post-marketing data indikerer, at bivirkningsprofilen generelt svarer til den, der er observeret i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Netupitant:

Der kan ikke tilskrives nogen almindelige bivirkninger til netupitant, den nye komponent af den faste kombination.

Palonosetron:

Der er blevet rapporteret tilfælde af indlæggelseskrævende forstoppelse med fækal retention i forbindelse med palonosetron 0,75 mg.

Desuden er der blevet rapporteret øjenhævelse, dyspnø og myalgi som bivirkninger med oral palonosetron, men disse blev ikke observeret i løbet af udviklingen af netupitant og palonosetronhydrochlorid-kombinationen. Alle disse reaktioner var ikke almindelige.

Meget sjældne tilfælde af anafylaksi, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner og shock er blevet rapporteret fra anvendelsen af intravenøst palonosetron efter markedsføring. Tegnene kan omfatte nældefeber, kløe, angioødem, lavt blodtryk, sammensnøring af halsen, trykken for brystet, dyspnø, bevidsthedstab.

Der er blevet rapporteret tilfælde af serotonergt syndrom med palonosetron alene. Tegnene kan omfatte tremor, agitation, svedtendens, myokloniske bevægelser, hypertoni og feber.

Sikkerhedsprofilen for Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning svarede til den, der blev observeret med Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

På baggrund af erfaringen med raske forsøgspersoner eksponeret for oral netupitant 600 mg i kombination med palonosetron 1,50 mg er de potentielle akutte symptomer på overdosering hovedpine, svimmelhed, forstoppelse, angst, palpitationer, euforisk humør og smerter i benene. I tilfælde af overdosering skal lægemidlet seponeres, og der skal sørges for generel støttebehandling og overvågning. Grundet den antiemetiske aktivitet af netupitant og palonosetron kan det forekomme, at emese induceret af et lægemiddel ikke er effektivt. Der er ikke blevet udført dialysestudier. Grundet det store fordelingsvolumen af palonosetron og netupitant er det imidlertid usandsynligt, at dialyse er en effektiv behandling af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin (5-HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA55

Virkningsmekanisme

Netupitant er en selektiv antagonist af humane substans P/neurokinin 1 (NK₁)-receptorer.

Fosnetupitant er prodrugget af netupitant, og det omdannes hurtigt til netupitant, når det administreres intravenøst (se pkt. 5.2).

Palonosetron er en 5-HT₃-receptorantagonist med en kraftig bindingsaffinitet for denne receptor, og en lille eller ingen affinitet for andre receptorer. Kemoterapeutiske stoffer fremkalder kvalme og opkastning ved at stimulere frigørelsen af serotonin fra enterokromaffinceller i tyndtarmen. Serotonin aktiverer så 5-HT₃-receptorer, der befinder sig på afferente vagusnerver, til at påbegynde opkastningsrefleksen.

Fosinset emese er blevet forbundet med aktiveringen af takykinin-familiens neurokinin 1 (NK₁)-receptorer (vidt udbredt i det centrale og perifere nervesystem) af substans P. Som vist i *in vitro*- og *in vivo*-studier hæmmer netupitant substans P-medieret respons.

Det blev vist, at netupitant krydsede blod-hjerne-barrieren med en NK₁-receptorokkupans på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % og 76,0 % i striatum hhv. 6, 24, 48, 72 og 96 timer efter administration af 300 mg netupitant.

Klinisk virkning og sikkerhed

Oral administration af Akynzeo i kombination med dexamethason har vist sig at forebygge akut og forsinket kvalme og opkastning forbundet med højemetogen eller moderat emetogen cancerkemoterapi i to separate, pivotale studier.

Højemetogen kemoterapi (HEC)-studie

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindt, kontrolleret klinisk multicenterstudie med 694 patienter blev virkningen og sikkerheden af enkelt-doser af oral netupitant i kombination med oral palonosetron sammenlignet med en enkelt oral dosis af palonosetron til cancerpatienter, der fik et kemoterapiprogram, som omfattede cisplatin (mediandosis = 75 mg/m²). Virkningen af Akynzeo blev

vrideret hos 135 patienter, der fik en enkelt oral dosis (netupitant 300 mg og palonosetron 0,5 mg), og hos 136 patienter, der fik oral palonosetron 0,5 mg alene.

Behandlingsprogrammer for armene med Akynzeo og palonosetron 0,5 mg vises i tabel 2 nedenfor.

Tabel 2: Oralt antiemetisk behandlingsprogram — HEC-studie

Behandlingsprogram	Dag 1	Dag 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg én gang dagligt
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg to gange dagligt

Det primære endepunkt for virkning var hyppigheden af fuldstændigt respons (complete response, CR) (defineret som ingen emetiske episoder, ingen nødmedicin) inden for 120 timer (samlet fase) efter start på administration af højemetogen kemoterapi.

En oversigt over de afgørende resultater fra dette studie vises i tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Andelen af patienter, der fik cisplatin-kemoterapi, respons pr. behandlingsgruppe og fase

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	p-værdi
Primære endepunkt			
Fuldstændigt respons Samlet fase [§]	89,6	76,5	0,004
Vigtigste sekundære endepunkter			
Fuldstændigt respons			
Akut fase [‡]	98,5	89,7	0,007
Forsinket fase [†]	90,4	80,1	0,018
Ingen emese			
Akut fase	98,5	89,7	0,007
Forsinket fase	91,9	80,1	0,006
Samlet fase	91,1	76,5	0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akut fase	98,5	93,4	0,050
Forsinket fase	90,4	80,9	0,004
Samlet fase	89,6	79,4	0,021

[‡]Akut fase: 0 til 24 timer efter behandling med cisplatin.

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer efter behandling med cisplatin.

[§]Samlet: 0 til 120 timer efter behandling med cisplatin.

Moderat emetogen kemoterapi (MEC)-studie

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret multicenterstudie af superioritet blev virkningen og sikkerheden af en enkel oral dosis af Akynzeo sammenlignet med en enkelt oral dosis af palonosetron 0,5 mg hos cancerpatienter med en planlagt første cyklus af et program med antracyclin og cyclophosphamid til behandling af en fast, malign tumor. På studietidspunktet blev antracyclin-cyclophosphamid-indeholdende kemoterapiprogrammer anset for at være moderat emetogene. Nylige retningslinjer har opdateret disse programmer til at være højemetogene.

Alle patienter fik en enkelt oral dosis dexamethason.

Tabel 4: Oralt antiemetisk behandlingsprogram – MEC-studie

Behandlingsprogram	Dag 1	Dag 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Ingen antiemetisk behandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Ingen antiemetisk behandling

Efter cyklus 1 var gennemført, havde patienterne mulighed for at deltage i et forlængelsesstudie med flere cyklusser, hvor de fik den samme behandling som tildelt i cyklus 1. Der var ingen præspecificeret grænse for antallet af på hinanden efterfølgende cyklusser for nogen af patienterne. I alt 1450 patients (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) fik studielægemiddel. Ud af disse gennemførte 1438 patienter (98,8 %) cyklus 1, og 1286 patienter (88,4 %) fortsatte behandlingen i forlængelsesfasen med flere cyklusser. I alt 907 patienter (62,3 %) gennemførte forlængelsesfasen med flere cyklusser op til maks. otte behandlingscyklusser.

I alt 724 patienter (99,9 %) blev behandlet med cyclophosphamid. Alle patienterne blev endvidere behandlet med enten doxorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primære endepunkt for virkning var CR-hyppigheden i den forsinkede fase, 25-120 timer efter administrationen af kemoterapi blev påbegyndt.

En oversigt af de afgørende resultater fra dette studie vises i tabel 5 nedenfor.

Tabel 5: Andelen af patienter, der fik kemoterapi med antracyklin og cyclophosphamid, respons pr. behandlingsgruppe og fase – cyklus 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-værdi*
Primære endepunkt			
Fuldstændigt respons Forsinket fase [†]	76,9	69,5	0,001
Vigtigste sekundære endepunkter			
Fuldstændigt respons			
Akut fase [‡]	88,4	85,0	0,047
Samlet fase [§]	74,3	66,6	0,001
Ingen emese			
Akut fase	90,9	87,3	0,025
Forsinket fase	81,8	75,6	0,004
Samlet fase	79,8	72,1	< 0,001
Ingen signifikant kvalme			
Akut fase	87,3	87,9	Ikke signifikant
Forsinket fase	76,9	71,3	0,014
Samlet fase	74,6	69,1	0,020

* p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret pr. aldersklasse og region.

[‡]Akut fase: 0 til 24 timer efter et behandlingsprogram med antracyklin og cyclophosphamid

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer efter et behandlingsprogram med antracyklin og cyclophosphamid

[§]Samlet: 0 til 120 timer efter et behandlingsprogram med antracyklin og cyclophosphamid

Patienterne fortsatte i forlængelsesfasen med flere cyklusser i op til 7 yderligere kemoterapi-cyklusser. Den antiemetiske aktivitet af Akynzeo blev opretholdt i alle de gentagne cyklusser for de patienter, der fortsatte i de flere cyklusser.

Påvirkningen af kvalme og opkastning på patienternes dagligdag blev vurderet med *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Andelen af patienter uden en samlet påvirkning på dagligdagen var 6,3 % højere (p-værdi = 0,005) i Akynzeo-gruppen (78,5 %) end i palonosetrongruppen (72,1 %).

Sikkerhedsstudie med flere cyklusser hos patienter, der enten fik højemetogen kemoterapi eller moderat emetogen kemoterapi

I et separat studie blev i alt 413 patienter, der gennemgik indledende og gentagne kemoterapi-cyklusser (herunder programmer med carboplatin, cisplatin, oxaliplatin og doxorubicin) randomiseret til enten af få Akynzeo (n=309) eller aprepitant og palonosetron (n=104). Sikkerhed og virkning blev opretholdt i alle cyklusser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Akynzeo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Netupitant

Der foreligger ikke absolutte biotilgængelighedsdata for netupitant for mennesker. Baseret på data fra to studier med intravenøst netupitant er biotilgængeligheden hos mennesker estimeret til at være over 60 %.

I studier med orale enkeltdoser kunne netupitant måles i plasma fra 15 minutter til 3 timer efter dosering. Plasmakoncentrationerne fulgte en 1. ordens absorptionsproces og nåede C_{\max} på ca. 5 timer. Der var en supra-proportional øgning i parametre for C_{\max} og AUC for doser fra 10 mg til 300 mg. Hos 82 raske forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis netupitant på 300 mg, var den maksimale plasmakoncentration af netupitant (C_{\max}) 486 ± 268 ng/ml (gennemsnit \pm SD), og den mediane tid til maks. koncentration (T_{\max}) var 5,25 timer, AUC var 15.032 ± 6.858 t.ng/ml. I en samlet analyse havde kvinder en større eksponering over for netupitant sammenlignet med mænd. Der var en øgning i C_{\max} på 1,31 gange, en øgning af AUC på 1,02 gange og en øgning af halveringstiden på 1,36 gange. $AUC_{0-\infty}$ og C_{\max} for netupitant øgedes hhv. 1,1 gange og 1,2 gange efter et måltid med højt fedtindhold.

Fosnetupitant

Efter enkeltdosisadministration af Akynzeo administreret som en 30-minutters infusion til raske forsøgspersoner og cancerpatienter nåede fosnetupitant C_{\max} ved slutningen af infusionen med en tilsyneladende terminal halveringstid på mindre end 1 time. I løbet af 30 minutter efter gennemførelse af infusionen faldt koncentrationen af fosnetupitant til mindre end 1 % af C_{\max} . De farmakokinetiske parametre for netupitant og palonosetron svarede til dem, der blev observeret efter Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler.

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre (gennemsnit og CV%) efter enkelt dosisadministration af Akynzeo koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos raske frivillige (*healthy volunteers*, HV'er) og cancerpatienter

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron ²
C _{max} (ng/ml)	HV'er	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patienter	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t _{max} ¹ (t)	HV'er	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Patienter	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*t/ml)	HV'er	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patienter	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
t _{1/2} (t)	HV'er	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patienter	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ median (min-max); ² i.v.-bolus hos HV'er

Fosnetupitants C_{max} og AUC var lavere hos patienter end hos raske forsøgspersoner, selvom de systemiske eksponeringer for netupitant var sammenlignelige.

Der var hos raske forsøgspersoner en dosisproportional stigning i den systemiske eksponering for fosnetupitant ved en dosisstigning af fosnetupitant fra 17,6 til 353 mg.

Palonosetron

Efter oral administration er palonosetron velabsorberet med en absolut biotilgængelighed, der når op til 97 %. Efter orale enkelt doser med en stødpudeopløsning var de gennemsnitlige maksimale palonosetronkoncentrationer (C_{max}) og arealet under kurven over koncentration versus tid (AUC_{0-∞}) dosisproportionalt over doseringsintervallet fra 3,0 til 80 mikrog/kg hos raske forsøgspersoner. Hos 36 raske mænd og kvinder, der fik en enkelt oral dosis palonosetron på 0,5 mg var den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) 0,81 ± 1,66 ng/ml (gennemsnit ± SD) og tiden til maks. koncentration (T_{max}) var 5,1 ± 1,7 timer. Hos kvinder (n=18) var den gennemsnitlige AUC 35 % højere, og den gennemsnitlige C_{max} var 26 % højere end hos mænd (n=18). Hos 12 cancerpatienter, der fik en enkelt oral dosis palonosetron 0,5 mg en time før kemoterapi, var C_{max} 0,93 ± 0,34 ng/ml, og T_{max} var 5,1 ± 5,9 timer. AUC var 30 % højere for cancerpatienter end for raske forsøgspersoner. Et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke C_{max} og AUC for oral palonosetron.

Fordeling

Netupitant

Efter en enkelt oral 300 mg dosisadministration hos cancerpatienter var fordelingen af netupitant karakteriseret ved en to kompartment-model med en estimeret median systemisk clearance på 20,5 l/t og et stort fordelingsvolumen i det centrale kompartment (486 l). Den humane plasmaproteinbinding af netupitant og dets to største metabolitter, M1 og M3, er > 99 % ved koncentrationer i intervallet fra 10 til 1500 ng/ml. Den tredje større metabolit, M2, er > 97 % bundet til plasmaproteiner.

Fosnetupitant

Det gennemsnitlige ± SD fordelingsvolumen (V_z) for fosnetupitant var hos raske forsøgspersoner og patienter henholdsvis 124 ± 76 l og 296 ± 535 l. Den humane plasmaproteinbinding af fosnetupitant var 92 % ved 1 mikromolær og 95 % ved 10 mikromolær. Den fri fraktion var i intervallet 5 til 8 %.

Palonosetron

Palonosetron har et fordelingsvolumen på ca. 8,3 ± 2,5 l/kg. Ca. 62 % palonosetron er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Netupitant

Der er blevet detekteret tre metabolitter i humant plasma ved orale doser af netupitant på 30 mg og derofter (desmethylderivatet M1, N-oxiderivatet M2, OH-methylderivatet M3). *In vitro*-

metabolismestudier har tydet på, at CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C9 er involveret i netupitants metabolisme. Efter administration af en enkelt oral dosis med 300 mg netupitant var det gennemsnitlige forhold af plasma-netupitant/plasma-radioaktivitet i intervallet fra 0,13 til 0,49 i løbet af 96 timer efter doseringen. Forholdene var tidsafhængige med værdier, der faldt gradvist fra 24 timer efter doseringen, hvilket indikerer, at netupitant metaboliseres hurtigt. Gennemsnitligt C_{\max} var ca. 11 %, 47 % og 16 % af udgangsstoffet for hhv. M1, M2 og M3. M2 havde den laveste AUC relativt til udgangsstoffet (14 %), hvorimod AUC for M1 og M3 var hhv. ca. 29 % og 33 % af udgangsstoffet. M1-, M2- og M3-metabolitterne viste sig alle at være farmakologisk aktive i en farmakodynamisk dyremodel, hvor M3 var mest potent, og M2 var mindst aktiv.

Fosnetupitant

Fosnetupitant omdannes hurtigt *in vivo* til netupitant ved hjælp af metabolisk hydrolyse. Hos patienter, der fik Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning intravenøst, var netupitant-eksponeringen 17 gange fosnetupitant-eksponeringen bestemt ved hjælp af deres AUC-forhold. Netupitant-metabolitterne M1, M2 og M3 blev hurtigt dannet fra det frigjorte netupitant. Hos patienter var eksponeringen for metabolitterne M1, M2 og M3 32 %, 21 % og 28 % af netupitant-eksponeringen bestemt ved hjælp af deres AUC-forhold. Den mediane t_{\max} for M1, M2 og M3 var henholdsvis 12, 2 og 12 timer.

Palonosetron

Palonosetron elimineres ad flere veje, og ca. 50 % metaboliseres, så der dannes to primære metabolitter: N-oxid-palonosetron og 6-S-hydroxy-palonosetron. Disse metabolitter har hver under 1 % af palonosetrons 5-HT₃-receptorantagonistaktivitet. *In vitro*-metabolismestudier har tydet på, at CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 og CYP1A2 er involveret i palonosetrons metabolisme. De kliniske farmakokinetiske parametre er dog ikke signifikant forskellige mellem stoffer, der metaboliserer CYP2D6-substrater i ringe eller udbredt grad.

Elimination

Netupitant

Efter administration af en enkelt dosis Akynzeo elimineres netupitant fra kroppen på en multieksponentiel måde med en tilsyneladende gennemsnitlig eliminationshalveringstid på 88 timer hos cancerpatienter.

Renal clearance er ikke en signifikant elimineringsvej for netupitant-relaterede stoffer. Den gennemsnitlige fraktion af en oral dosis netupitant, der udskilles uændret i urinen, er under 1 %. I alt hhv. 3,95 % og 70,7 % af den radioaktive dosis blev genfundet i urin og fæces.

Ca. halvdelen af radioaktiviteten, der blev administreret oralt som [14C]netupitant, blev genfundet i urin og fæces inden for 120 timer efter dosering. Det blev estimeret, at elimination via begge veje var gennemført på Dag 20-30 efter doseringen.

Fosnetupitant

Efter intravenøs administration af Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning faldt plasmakoncentrationerne af fosnetupitant i henhold til en biekspontiel profil. 30 minutter efter endt infusion var den gennemsnitlige plasmakoncentration af fosnetupitant mindre end 1 % af C_{\max} .

Palonosetron

Efter administration af en enkelt oral dosis med 0,75 mg [14C]palonosetron til seks raske forsøgspersoner blev 85 % - 93 % af den totale radioaktivitet udskilt i urinen, og 5 % - 8 % blev udskilt i fæces. Mængden af uændret palonosetron, der blev udskilt i urinen, udgjorde ca. 40 % af den administrerede dosis. Hos raske forsøgspersoner, der fik palonosetron i kapsler med 0,5 mg, var den terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) for palonosetron 37 ± 12 timer (gennemsnit \pm SD), og $t_{1/2}$ var 48 ± 19 timer hos cancerpatienter. Efter en enkelt dosis med ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var den totale legemsclearance for palonosetron hos raske forsøgspersoner 160 ± 35 ml/t/kg (gennemsnit \pm SD), og renal clearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/t/kg.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Netupitant

Maksimale koncentrationer og total eksponering af netupitant var øget hos personer med let (n=8), moderat (n=8) og svært (n=2) nedsat leverfunktion sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner, selvom der var en udpræget individuel variabilitet både hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner. Eksponeringen for netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) sammenlignet med matchende raske personer var hhv. 11 %, 28 % og 19 % højere hos personer med let nedsat leverfunktion og 70 %, 88 % og 143 % højere hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion. Ingen dosisjustering er som sådan nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 9).

Palonosetron

Nedsat leverfunktion påvirker ikke signifikant den totale legemsclearance for palonosetron sammenlignet med raske forsøgspersoner. Selvom den terminale eliminationshalveringstid og den gennemsnitlige systemiske eksponering for palonosetron er øget hos personer med svært nedsat leverfunktion, kræver dette ikke dosisreduktion.

Nedsat nyrefunktion

Netupitant

Der er ikke udført specifikke studier til at evaluere netupitant hos patienter med nedsat nyrefunktion. I ADME-studiet blev under 5 % af alt netupitant-relateret materiale udskilt i urinen, og under 1 % af netupitantdosis blev elimineret uændret i urinen, og derfor vil en akkumulering af netupitant eller metabolitter efter en enkelt dosis være ubetydelig. Desuden viste populationsfarmakokinetikstudiet ingen korrelation mellem farmakokinetiske parametre for netupitant og markører for renal dysfunktion.

Palonosetron

En let til moderat nedsat nyrefunktion påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron blev øget med ca. 28 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i forhold til raske forsøgspersoner. I et populationsfarmakokinetisk studie havde patienter med en nedsat kreatininclearance (CL_{CR}) også en reduceret palonosetronclearance, men denne reduktion førte ikke til en signifikant ændring i palonosetroneksponeringen.

Derfor kan Akynzeo administreres uden dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hverken netupitant eller palonosetron er blevet evalueret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Palonosetron

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor at være af ringe klinisk relevans. Non-kliniske studier indikerer, at palonosetron kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisering og forlænge varigheden af aktionspotentialer ved meget høje koncentrationer. Degeneration af det seminiferøse epitel blev forbundet med palonosetron efter et 1-månedes toksicitetsstudie med gentagne orale doser hos rotter. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Der foreligger kun begrænsede data fra dyreforsøg angående placentar overførsel (se pkt. 4.6). Palonosetron er ikke mutagen. Høje doser af palonosetron (der alle førte til mindst 15 gange den humane terapeutiske eksponering), som blev administreret dagligt i to år forårsagede en

øget hyppighed af levertumorer, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, adrenal medulla) og hudtumorer hos rotter, men ikke hos mus. De underliggende mekanismer er ikke helt forstået, men som følge af de høje administrerede doser, og da lægemidlet er beregnet til en enkelt administration hos mennesker, anses disse fund ikke for at være relevante for klinisk anvendelse.

Netupitant og kombination med palonosetron

I non-kliniske studier baseret på sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter en enkeltdosis og gentagne doser blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor at være af ringe klinisk relevans. Fosfolipidose (skummende makrofager) er blevet observeret med administration af netupitant efter gentagen administration hos rotter og hunde. Virkningerne var reversible eller delvist reversible efter rekonvalescensperioden. Betydningen af disse fund for mennesker er ukendt.

Non-kliniske studier indikerer, at netupitant og dets metabolitter samt kombinationen med palonosetron kun kan blokere ionkanaler involveret i ventrikulær de- og repolarisering og forlænge varigheden af aktionspotentialer ved meget høje koncentrationer. Reproduktionsstudier med netupitant hos dyr indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet, fødsel eller postnatal udvikling. En øget forekomst af positionale føtale anomalier af lemmer og poter, fusionerede sternebrae samt agenese af den accessoriske lungelap blev observeret efter daglig administration af netupitant til kaniner ved 10 mg/kg/dag og derved i løbet af perioden med organogenese. I et pilotstudie udført med henblik på at finde dosisintervallet hos kaniner blev der observeret ganespalte, mikroftalmi og afaki hos fire fostre fra ét kuld i gruppen med 30 mg/kg/dag. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt. Der foreligger ingen data fra dyreforsøg med netupitant, hvad angår placentar overførsel og laktation. Netupitant er ikke mutagen.

Fosnetupitant

Daglig intravenøs administration af fosnetupitant hos rotter (ved 3 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus) i perioden med organogenese frembragte forsinket ossifikation af pubis. Der blev ikke observeret nogen virkning på embryoføtal udvikling ved daglig administration af op til 13 mg/kg fosnetupitant hos rotter (2 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus). På grund af den begrænsede systemiske eksponering for fosnetupitant hos drægtige rotter er det ikke muligt at lave en AUC-baseret sammenligning af fosnetupitant-eksponering hos rotter og mennesker. Der blev observeret en stigning i resorptioner ved daglig intravenøs administration af fosnetupitant ved 6 mg/kg/dag og derved hos kaniner (9 gange den humane AUC for fosnetupitant og 0,4 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus) i perioden med organogenese. Der blev ikke observeret nogen virkning hos kaniner ved 3 mg/kg/dag (5,4 gange den humane AUC for fosnetupitant og 0,4 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus). Daglig intravenøs administration af 39 mg/kg fosnetupitant hos rotter (3 gange AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus) under organogenese til og med laktation frembragte lavere kropsvægt hos afkommet ved fødsel til og med modent stadium og forsinket fysisk udvikling (pinna-løsning, øjenåbning og præputial separation). Disse virkninger var forbundet med toksicitet hos moderdyret (reduceret vægttilvækst og fødeindtagelse). Der forekom ingen virkning hos afkom eller moderdyr ved 13 mg/kg/dag (2 gange den humane AUC for netupitant ved den anbefalede enkeltdosis til administration ved hver kemoterapi-cyklus).

Fosnetupitant-palonosetron-kombinationen

Intravenøs og intraarteriel administration hos kaniner: Af kliniske tegn blev der observeret meget svagt til let erytem. Der blev ikke observeret forandringer ved mikroskopisk undersøgelse. Paravenøs administration (en ikke-tilsigtet klinisk vej/fejladministration) hos kaniner: Af kliniske tegn blev der observeret meget svagt til let erytem og meget svagt ødem. Ved mikroskopisk undersøgelse

blev der rapporteret kronisk inflammation (fra let til moderat), epidermal hyperplasi (fra minimal til let) i dermis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Dinatriumedetat (E386)
Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)
Saltsyre (E507) (1M til pH-justering)
Vand

6.2 Uforlideligheder

Akynzeo koncentrat til infusionsvæske, opløsning er uforlideligt med alle opløsninger, der indeholder divalente kationer (f.eks. Ca^{2+} , Mg^{2+}), herunder Hartmans opløsning og Ringers laktatopløsning.

Akynzeo koncentrat til infusionsvæske, opløsning bør ikke infunderes samtidig med eller blandes med andre intravenøse stoffer, additiver eller lægemidler, med mindre der er påvist forlidelighed. Hvis den samme intravenøse infusionsslange anvendes til sekventiel infusion af flere forskellige lægemidler, skal slangen før og efter infusion af Akynzeo skylles igennem med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Den fortyndede opløsning opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Der er påvist kemisk, fysisk og mikrobiologisk brugsstabilitet efter fortynding i 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml-enkeltdosishætteglas af glas med 20 mm-gummiprop og 20 mm-aluminiumshætteforsegling.
Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Akynzeo skal fortyndes før administration.

Klargøring af Akynzeo

Trin 1	1. Forbered aseptisk et infusionshætteglas eller en infusionpose fyldt med 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
--------	---

Trin 2	2. Udtræk aseptisk hele volumen af koncentrat fra AKYNZEO-hætteglasset, og overfør det til infusionshætteglasset eller infusionsposen, der indeholder 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indtil der er opnået et samlet volumen på 50 ml.
Trin 3	Før administration inspiceres den endelige fortyndede opløsning for partikler og misfarvning. Kassér hætteglasset eller posen, hvis der observeres partikler og/eller misfarvning.

Akynzeo må ikke fortyndes eller blandes med opløsninger, for hvilke der ikke er fastlagt fysisk eller kemisk forlidelighed (se pkt. 6.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. maj 2015

Dato for seneste fornyelse: 9. januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler
netupitant/palonosetron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 300 milligram netupitant og 0,5 milligram palonosetron (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

1 hård kapsel
4x1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1001/001 1 hård kapsel
EU/1/15/1001/002 4x1 hård kapsel

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

akynzeo

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler
netupitant/palonosetron

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fosnetupitant/palonosetron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant (som chloridhydrochlorid), hvilket svarer til 197,5 mg netupitant, og 0,25 mg palonosetron (som hydrochlorid).

Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml opløsning 4,7 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid og saltsyre.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Efter rekonstitution og fortynding: 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1001/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fosnetupitant/palonosetron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant (som chloridhydrochlorid), hvilket svarer til 197,5 mg netupitant, og 0,25 mg palonosetron (som hydrochlorid).

Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml opløsning 4,7 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid og saltsyre.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Efter rekonstitution og fortynding: 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1001/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fosnetupitant/palonosetron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 20 ml indeholder 235 mg fosnetupitant (som chloridhydrochlorid), hvilket svarer til 197,5 mg netupitant, og 0,25 mg palonosetron (som hydrochlorid).
Hver ml koncentrat til opløsning indeholder 11,75 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 9,87 mg netupitant, og 0,0125 mg palonosetron

Efter fortynding indeholder 1 ml opløsning 4,7 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid, saltsyre og vand.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter fortynding: 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fosnetupitant/palonosetron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 20 ml indeholder 235 mg fosnetupitant (som chloridhydrochlorid), hvilket svarer til 197,5 mg netupitant, og 0,25 mg palonosetron (som hydrochlorid).
Hver ml koncentrat til opløsning indeholder 11,75 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 9,87 mg netupitant, og 0,0125 mg palonosetron

Efter fortynding indeholder 1 ml opløsning 4,7 mg fosnetupitant, hvilket svarer til 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroxid, saltsyre og vand.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter fortynding: 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Akynzeo 300 mg/0,5 mg hårde kapsler netupitant/palonosetron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Akynzeo
3. Sådan skal du tage Akynzeo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Akynzeo indeholder to lægemidler ('aktive stoffer'), der kaldes:

- netupitant
- palonosetron.

Anvendelse

Akynzeo anvendes til at hjælpe voksne med kræft med at undgå at få kvalme eller kaste op, mens de får den kræftbehandling, der kaldes 'kemoterapi'.

Sådan virker Akynzeo

Kemoterapi-lægemidler kan få kroppen til at frigive stoffer, der kaldes serotonin og substans P. De stimulerer opkastningscentret i hjernen og giver dig kvalme eller får dig til at kaste op. Lægemidlerne i Akynzeo hæfter sig til receptorer i nervesystemet, som serotonin og substans P virker igennem: netupitant (en NK₁-receptorantagonist) blokerer receptorerne for substans P, og palonosetron (en 5-HT₃-receptorantagonist) blokerer visse receptorer for serotonin. Ved at blokere virkningen af substans P og serotonin på denne måde hjælper lægemidlerne med at forhindre stimuleringen af opkastningscentret og den medfølgende kvalme/opkastning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Akynzeo

Tag ikke Akynzeo:

- hvis du er allergisk over for netupitant eller palonosetron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Akynzeo (angivet i punkt 6). Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel.
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Akynzeo, hvis:

- du har problemer med leveren
- du har en blokering i tarmen, eller hvis du tidligere har haft forstoppelse
- du eller en af dine nære slægtninge nogensinde har haft et hjerteproblem, der kaldes 'forlængelse af QT-intervallet'
- du har haft andre hjerteproblemer
- du har fået at vide, at mineralerne i dit blod ikke er i balance, såsom kalium og magnesium, og det ikke er blevet korrigeret.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Akynzeo.

Børn og unge

Akynzeo må ikke tages af børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Akynzeo

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det især til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- lægemidler mod depression eller angst, der kaldes SSRI'er (selektive serotoningenoptagshæmmere) - såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram
- lægemidler mod depression eller angst, der kaldes SNRI'er (serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere) - såsom venlafaxin eller duloxetin.

Fortæl det også til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt, at din læge ændrer dosis af disse andre lægemidler:

- lægemidler, der kan forårsage en unormal puls, såsom amiodaron, nicardipin, quinidin, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazin, quetiapin, thioridazin eller domperidon
- lægemidler med et snævert terapeutisk interval, der primært metaboliseres af CYP3A4, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl eller quinidin
- nogle kemoterapi-lægemidler - såsom docetaxel eller etoposid
- erythromycin – til at behandle bakterieinfektioner
- midazolam - et afslappende middel, der anvendes til at behandle angst
- dexamethason - kan anvendes til at behandle kvalme og opkastning
- ketoconazol – til at behandle Cushings syndrom
- rifampicin - til at behandle tuberkulose (TB) og andre infektioner.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Akynzeo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Akynzeo, hvis du er gravid, eller hvis du er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

Du må ikke amme, hvis du tager Akynzeo. Dette skyldes, at det er ukendt, om lægemidlet udskilles i brystmælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel eller træt, efter du tager Akynzeo. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Akynzeo indeholder saccharose, sorbitol (E420), natrium og kan indeholde spor af soja.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder 7 mg sorbitol (E420) i hver hård kapsel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Medicinen kan indeholde spor af lecithin - som kommer fra soja. Du må ikke bruge Akynzeo, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

3. Sådan skal du tage Akynzeo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget skal der tages?

- Den anbefalede dosis er én kapsel (hver kapsel indeholder 300 mg netupitant og 0,5 mg palonosetron).
- Tag kapslen ca. 1 time, før du begynder din kemoterapi-cyklus.
- Du kan tage Akynzeo sammen med eller uden mad.

Akynzeo tages før kemoterapi for at forhindre, at du udvikler opkastninger og kvalme. Tag ikke Akynzeo i dagene, efter du har fået kemoterapi - medmindre du skal til at have en anden kemoterapi-cyklus.

Hvis du har taget for meget Akynzeo

Den sædvanlige dosis er 1 kapsel. Hvis du tror, du har taget for meget Akynzeo, skal du straks fortælle det til lægen. Symptomerne på overdosering kan omfatte hovedpine, svimmelhed, forstoppelse, angst, hjertebanken, euforisk humør og smerter i benene.

Hvis du har glemt at tage Akynzeo

Hvis du tror, du har glemt at tage din dosis, skal du straks fortælle det til lægen.

Hvis du holder op med at tage Akynzeo

Akynzeo tages for at hjælpe dig med at forhindre, at du får kvalme og kaster op, når du får kemoterapi. Hvis du ikke vil tage Akynzeo, kan du tale med lægen om det. Hvis du beslutter dig for ikke at tage Akynzeo (eller et andet lignende lægemiddel), er det sandsynligt, at din kemoterapi kan få dig til at få kvalme eller kaste op.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hold op med at tage Akynzeo, og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker følgende alvorlige bivirkning – du kan have behov for akut medicinsk behandling:

Meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- alvorlig allergisk reaktion - tegnene omfatter nældefeber, hududslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse i mund, ansigt, læber, tunge eller hals og til tider et blodtryksfald.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får nogle af følgende bivirkninger:

Almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- forstoppelse
- træthedsfølelse.

Ikke almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hårtab
- manglende energi (svaghedsfølelse)
- nedsat appetit
- forhøjet blodtryk
- hævet, kløende udslæt på huden (nældefeber)
- problemer med hjertets muskler (kardiomyopati)
- snurrende fornemmelse (vertigo), svimmelhedsfølelse eller søvnbesvær (insomni)
- maveproblemer, herunder mavebesvær, følelse af oppustethed, kvalme, smerter, fordøjelsesbesvær, hikke, luftafgang eller diarré
- højt niveau af visse enzymer, herunder basisk fosfatase i blodet og levertransaminaser (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af kreatinin - som måler nyrefunktionen (kan ses i blodprøver).
- problemer på EKG'et (elektrokardiogrammet) (som kaldes 'forlængelse af QT- eller PR-intervallet', 'ledningsforstyrrelse', 'takykardi' og '1. grads atrioventrikulært blok')
- lavt niveau af 'neutrofiler' - en slags hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver).

Sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- rygsmerter, ledsmerter
- varmekølelse, rødmen i ansigtet eller andre områder af huden (blussende fornemmelse)
- kløende hududslæt
- dødsghed
- søvnproblemer
- ringen i øret
- opkastning
- lavt blodtryk
- brystmerter (ikke relateret til hjertet)
- følelsesløshed, sløret syn
- pludseligt nervøst sammenbrud, humørændring
- blæreinfektion og -betændelse (cystitis)
- hæmorider
- konjunktivitis (en form for øjenbetændelse)
- lavt niveau af kalium (kan ses i blodprøver)
- ændringer (eller forstyrrelser) af hjerterytmen
- hjerteklapsygdom (utæt mitralklap)
- belægning på tungen, synkebesvær, mundtørhed, opstød, unormal smagsfornemmelse efter lægemiddellindtagelsen
- nedsat blodforsyning til hjertemusklen (myokardieiskæmi)

- højt niveau af kreatinphosphokinase/kreatinphosphokinase MB - hvilket indikerer en pludselig nedsat blodforsyning til hjertemuskulaturen (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af troponin - som indikerer dysfunktion af hjertemusklen (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af pigmentet bilirubin - hvilket indikerer leverdysfunktion (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af myoglobin - hvilket indikerer muskelskade (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af urinstof i blodet - hvilket indikerer nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af 'lymfocytter' – en type hvide blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe sygdomme (kan ses i blodprøver)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- problemer på EKG'et (elektrokardiogrammet) (som kaldes 'ST-segmentdepression', 'unormalt ST-T-segment', 'højre/venstre-sidigt grenblok' og '2. grads atrioventrikulært blok')

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter 'Exp'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Akynzeo indeholder:

- Aktive stoffer: palonosetron og netupitant. Hver hård kapsel indeholder tre tabletter (300 mg netupitant) og en blød kapsel (palonosetronhydrochlorid svarende til 0,5 mg palonosetron).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), saccharoselaurylsyreestere, povidon K-30, croscarmellosenatrium, kolloid silica, natriumstearyl fumarat, magnesiumstearat, glycerolmonocaprylocaproat (type I), glycerol, polyglyceryl oleat, rensset vand, butylhydroxyanisol (E320), gelatine, sorbitol (E420), 1,4-sorbitan, titandioxid (E171), shellac-glasur (delvist esterificeret), gul, rød og sort jernoxid (E172), propylenglycol (E1520).

Denne medicin indeholder saccharose, sorbitol (E420), natrium og kan indeholde soja - se punkt 2 for yderligere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

De hårde kapsler er uigennemsigtige med en hvid underdel og en karamelfarvet overdel og 'HE1' præget på underdelen. Pakningsstørrelse med 1 kapsel i en aluminiumsblistre eller 4 x 1 hård kapsel i perforerede enkelt-dosis-aluminiumsblistre. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: +33(0)148 014 711

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o., Podružnica Zagreb

Tel: +385 1 670 0750

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco

Tel: + 39 02 64431

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: +43-5-9-606-0

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Slovenija

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: +421 2 5920 7320

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh./Tel: +358 201 558 840

Κύπρος

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

Latvija

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Indlægsseddel: Information til patienten

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning fosnetupitant/palonosetron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Akynzeo
3. Sådan får du Akynzeo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Akynzeo indeholder to lægemidler ('aktive stoffer'), der kaldes:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Anvendelse

Akynzeo anvendes til at hjælpe voksne med kræft med at undgå at få kvalme eller kaste op, mens de får den kræftbehandling, der kaldes 'kemoterapi'.

Sådan virker Akynzeo

Kemoterapi-lægemidler kan få kroppen til at frigive stoffer, der kaldes serotonin og substans P. De stimulerer opkastningscentret i hjernen og giver dig kvalme eller får dig til at kaste op. Lægemidlerne i Akynzeo hæfter sig til receptorer i nervesystemet, som serotonin og substans P virker igennem: fosnetupitant, som omdannes til netupitant (en NK₁-receptorantagonist) i kroppen, blokerer receptorerne for substans P, og palonosetron (en 5-HT₃-receptorantagonist) blokerer visse receptorer for serotonin. Ved at blokere virkningen af substans P og serotonin på denne måde hjælper lægemidlerne med at forhindre stimuleringen af opkastningscentret og den medfølgende kvalme/opkastning.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Akynzeo

Du må ikke få Akynzeo:

- hvis du er allergisk over for fosnetupitant, netupitant eller palonosetron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Akynzeo (angivet i punkt 6). Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får dette lægemiddel.
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Akynzeo, hvis:

- du har problemer med leveren

- du har en blokering i tarmen, eller hvis du tidligere har haft forstoppelse
- du eller en af dine nære slægtninge nogensinde har haft et hjerteproblem, der kaldes 'forlængelse af QT-intervallet'
- du har andre hjerteproblemer
- du har fået at vide, at mineraler såsom kalium og magnesium i dit blod ikke er i balance, og det ikke er blevet korrigeret.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Akynzeo.

Børn og unge

Akynzeo må ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Akynzeo

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det især til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- lægemidler mod depression eller angst, der kaldes SSRI'er (selektive serotoningenoptagshæmmere) - såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram
- lægemidler mod depression eller angst, der kaldes SNRI'er (serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere) - såsom venlafaxin eller duloxetin.

Fortæl det også til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt, at din læge ændrer dosis af disse andre lægemidler:

- lægemidler, der kan forårsage en unormal puls, såsom amiodaron, nicardipin, quinidin, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazin, quetiapin, thioridazin eller domperidon
- lægemidler med et snævert terapeutisk interval, der primært metaboliseres af CYP3A4, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl eller quinidin
- nogle kemoterapi-lægemidler - såsom docetaxel eller etoposid
- erythromycin – til at behandle bakterieinfektioner
- midazolam - et afslappende middel, der anvendes til at behandle angst
- dexamethason - kan anvendes til at behandle kvalme og opkastning
- ketoconazol – til at behandle Cushings syndrom
- rifampicin - til at behandle tuberkulose (TB) og andre infektioner.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Akynzeo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke få Akynzeo, hvis du er gravid, eller hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, og ikke anvender sikker prævention.

Du må ikke amme, hvis du får Akynzeo. Dette skyldes, at det er ukendt, om lægemidlet udskilles i brystmælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel eller træt, efter du har fået Akynzeo. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Akynzeo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 24,8 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) i hvert hætteglas. Dette svarer til 1,24 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Hvis lægemidlet rekonstitueres og fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder den endelige opløsning ca. 202 mg natrium pr. dosis. Dette svarer til 10,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Akynzeo

Den anbefalede dosis af Akynzeo er ét hætteglas (hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant og 0,25 mg palonosetron) på dag 1 af din kemoterapi.

- Pulveret opløses og fortyndes før brug.
- Akynzeo gives af en læge eller sygeplejerske.
- Akynzeo gives som et drop i en vene (intravenøs infusion) ca. 30 minutter, før du starter på din kemoterapibehandling.

Din læge vil bede dig om at tage andre lægemidler, herunder et kortikosteroid (såsom dexamethason), for at forhindre, at du får kvalme og kaster op. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Hvis du holder op med at få Akynzeo

Akynzeo gives for at hjælpe dig med at forhindre, at du får kvalme og kaster op, når du får kemoterapi. Hvis du ikke ønsker at få Akynzeo, kan du tale med lægen om det. Hvis du beslutter dig for ikke at få Akynzeo (eller et andet lignende lægemiddel), er det sandsynligt, at din kemoterapi kan medføre, at du får kvalme og kaster op.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hold op med at få Akynzeo, og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker følgende alvorlige bivirkning – du kan have behov for akut medicinsk behandling:

Meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- alvorlig allergisk reaktion - tegnene omfatter nældefeber, hududslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse i mund, ansigt, læber, tunge eller hals og til tider et blodtryksfald.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogle af følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- forstoppelse
- træthedsfølelse.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hårtab
- manglende energi (svaghedsfølelse)
- nedsat appetit
- forhøjet blodtryk
- hævet, kløende udslæt på huden (nældefeber)

- problemer med hjertets muskler (kardiomyopati)
- følelse af at dreje rundt (vertigo), svimmelhedsfølelse eller søvnbesvær (insomni)
- maveproblemer, herunder mavebesvær, følelse af oppustethed, kvalme, smerter, fordøjelsesbesvær, hikke, luftafgang eller diarré
- højt niveau af visse enzymer, herunder basisk fosfatase i blodet og levertransaminaser (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af kreatinin - som måler nyrefunktionen (kan ses i blodprøver).
- problemer på EKG'et (elektrokardiogrammet) (som kaldes 'forlængelse af QT- eller PR-intervallet', 'ledningsforstyrrelse', 'takykardi' og '1. grads atrioventrikulært blok')
- lavt niveau af 'neutrofiler' - en slags hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver).

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- rygsmerter, ledsmerter
- varmekølelse, rødmen i ansigtet eller andre områder af huden (blussende fornemmelse)
- kløende hududslæt
- dødsighed
- søvnproblemer
- ringen i øret
- opkastning
- lavt blodtryk
- brystmerter (ikke relateret til hjertet)
- følelsesløshed, sløret syn
- pludseligt nervøst sammenbrud, humørændring
- blæreinfektion og -betændelse (cystitis)
- hæmorider
- konjunktivitis (en form for øjenbetændelse)
- lavt niveau af kalium (kan ses i blodprøver)
- ændringer (eller forstyrrelser) af hjerterytmen
- hjerteklapsygdom (utæt mitralklap)
- belægning på tungen, synkebesvær, mundtørhed, opstød, unormal smagsfornemmelse efter lægemiddelindtagelsen
- nedsat blodforsyning til hjertemusklen (myokardieiskæmi)
- højt niveau af kreatinphosphokinase/kreatinphosphokinase MB - hvilket indikerer en pludselig nedsat blodforsyning til hjertemuskulaturen (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af troponin - som indikerer dysfunktion af hjertemusklen (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af pigmentet bilirubin - hvilket indikerer leverdysfunktion (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af myoglobin - hvilket indikerer muskelskade (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af urinstof i blodet - hvilket indikerer nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af 'lymfocytter' - en type hvide blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe sygdomme (kan ses i blodprøver)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- problemer på EKG'et (elektrokardiogrammet) (som kaldes 'ST-segmentdepression', 'unormalt ST-T-segment', 'højre/venstre-sidigt grenblok' og '2. grads atrioventrikulært blok')

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Den samlede tid fra rekonstitution til start på infusionen må ikke overstige 24 timer. Opbevar den rekonstituerede opløsning og den endelige fortyndede opløsning ved temperaturer under 25 °C.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Akynzeo indeholder:

- Aktive stoffer: fosnetupitant og palonosetron. Hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant og 0,25 mg palonosetron.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, dinatriumedetat (E386), natriumhydroxid (E524), fortyndet saltsyre (E507) (til pH-justering).

Dette lægemiddel indeholder natrium, se punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Akynzeo pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er et sterilt, hvidt til offwhite lyofiliseret pulveret. Det leveres i en pakning med ét hætteglas af type I-glas med gummiprop og aluminiumshætte. Hvert hætteglas indeholder én dosis.

Pakning med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Tel: (+420) 546 123 111

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft
Tel.: + 36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB
Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL
Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

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

Ireland

Chugai Pharma France
Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Sími: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Malte

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

Nederland

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

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH
Tel: +43-5-9-606-0

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 70 28 200

Portugal

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

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl
Tel: +40 21 331 67 67

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.
Tel: +421 2 5920 7320

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Puh./Tel: +358 201 558 840

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: +46 8 697 20 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner i rekonstitution og fortynding af AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Klargøring af Akynzeo

Trin 1	Injicér aseptisk 20 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i hætteglasset. Sørg for, at solvenset tilsættes til hætteglasset langs hætteglassets side. Undlad at injicere i en stråle for at forhindre skumdannelse. Hvirvl hætteglasset forsigtigt rundt i 3 minutter. Pulveret skal være opløst, før opløsningen fortyndes i infusionsposen.
Trin 2	Klargør aseptisk et infusionshætteglas eller en infusionspose fyldt med 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
Trin 3	Fortynding bør ske umiddelbart efter rekonstitution (ifølge trin 1). Udtræk aseptisk hele volumen af rekonstitueret opløsning fra AKYNZEO-hætteglasset, og overfør det til infusionshætteglasset eller infusionsposen, der indeholder 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indtil der er opnået et samlet volumen på 50 ml.
Trin 4	Vend forsigtigt hætteglasset eller posen om indtil fuldstændig opløsning.
Trin 5	Før administration inspiceres den endelige fortyndede opløsning for partikler og misfarvning. Kassér hætteglasset eller posen, hvis der observeres partikler og/eller misfarvning.

Den rekonstituerede og fortyndede endelige opløsning er stabil i 24 timer ved 25 °C.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder åbner mulighed for det.

Udseendet af den rekonstituerede opløsning er det samme som udseendet af fortyndingsmidlet.

Kassér eventuelt resterende opløsning og affaldsmateriale. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet må ikke rekonstitueres eller blandes med opløsninger, for hvilke der ikke er fastlagt fysisk eller kemisk forlidelighed (se produktresuméet, pkt. 6.2)

Indlægsseddel: Information til patienten

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning fosnetupitant/palonosetron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Akynzeo
3. Sådan får du Akynzeo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Akynzeo indeholder to lægemidler ('aktive stoffer'), der kaldes:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Anvendelse

Akynzeo anvendes til at hjælpe voksne med kræft med at undgå at få kvalme eller kaste op, mens de får den kræftbehandling, der kaldes 'kemoterapi'.

Sådan virker Akynzeo

Kemoterapi-lægemidler kan få kroppen til at frigive stoffer, der kaldes serotonin og substans P. De stimulerer opkastningscentret i hjernen og giver dig kvalme eller får dig til at kaste op. Lægemidlerne i Akynzeo hæfter sig til receptorer i nervesystemet, som serotonin og substans P virker igennem: fosnetupitant, som omdannes til netupitant (en NK₁-receptorantagonist) i kroppen, blokerer receptorerne for substans P, og palonosetron (en 5-HT₃-receptorantagonist) blokerer visse receptorer for serotonin. Ved at blokere virkningen af substans P og serotonin på denne måde hjælper lægemidlerne med at forhindre stimuleringen af opkastningscentret og den medfølgende kvalme/opkastning.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Akynzeo

Du må ikke få Akynzeo:

- hvis du er allergisk over for fosnetupitant, netupitant eller palonosetron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Akynzeo (angivet i punkt 6). Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får dette lægemiddel.
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Akynzeo, hvis:

- du har problemer med leveren

- du har en blokering i tarmen, eller hvis du tidligere har haft forstoppelse
- du eller en af dine nære slægtninge nogensinde har haft et hjerteproblem, der kaldes 'forlængelse af QT-intervallet'
- du har andre hjerteproblemer
- du har fået at vide, at mineraler såsom kalium og magnesium i dit blod ikke er i balance, og det ikke er blevet korrigeret.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Akynzeo.

Børn og unge

Akynzeo må ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Akynzeo

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det især til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- lægemidler mod depression eller angst, der kaldes SSRI'er (selektive serotoningenoptagshæmmere) - såsom fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram
- lægemidler mod depression eller angst, der kaldes SNRI'er (serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere) - såsom venlafaxin eller duloxetin.

Fortæl det også til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt, at din læge ændrer dosis af disse andre lægemidler:

- lægemidler, der kan forårsage en unormal puls, såsom amiodaron, nicardipin, quinidin, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazin, quetiapin, thioridazin eller domperidon
- lægemidler med et snævert terapeutisk interval, der primært metaboliseres af CYP3A4, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl eller quinidin
- nogle kemoterapi-lægemidler - såsom docetaxel eller etoposid
- erythromycin – til at behandle bakterieinfektioner
- midazolam - et afslappende middel, der anvendes til at behandle angst
- dexamethason - kan anvendes til at behandle kvalme og opkastning
- ketoconazol – til at behandle Cushings syndrom
- rifampicin - til at behandle tuberkulose (TB) og andre infektioner.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Akynzeo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke få Akynzeo, hvis du er gravid, eller hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, og ikke anvender sikker prævention.

Du må ikke amme, hvis du får Akynzeo. Dette skyldes, at det er ukendt, om lægemidlet udskilles i brystmælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel eller træt, efter du har fået Akynzeo. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Akynzeo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 24,4 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) i hvert hætteglas. Dette svarer til 1,22 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Hvis lægemidlet fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder den endelige opløsning ca. 202 mg natrium pr. dosis. Dette svarer til 10,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Akynzeo

Den anbefalede dosis af Akynzeo er ét hætteglas (hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant og 0,25 mg palonosetron) på dag 1 af din kemoterapi.

- Koncentratet fortyndes før brug.
- Akynzeo gives af en læge eller sygeplejerske.
- Akynzeo gives som et drop i en vene (intravenøs infusion) ca. 30 minutter, før du starter på din kemoterapibehandling.

Din læge vil bede dig om at tage andre lægemidler, herunder et kortikosteroid (såsom dexamethason), for at forhindre, at du får kvalme og kaster op. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Hvis du holder op med at få Akynzeo

Akynzeo gives for at hjælpe dig med at forhindre, at du får kvalme og kaster op, når du får kemoterapi. Hvis du ikke ønsker at få Akynzeo, kan du tale med lægen om det. Hvis du beslutter dig for ikke at få Akynzeo (eller et andet lignende lægemiddel), er det sandsynligt, at din kemoterapi kan medføre, at du får kvalme og kaster op.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hold op med at få Akynzeo, og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker følgende alvorlige bivirkning – du kan have behov for akut medicinsk behandling:

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- alvorlig allergisk reaktion - tegnene omfatter nældefeber, hududslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse i mund, ansigt, læber, tunge eller hals og til tider et blodtryksfald.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogle af følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- forstoppelse
- træthedsfølelse.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hårtab
- manglende energi (svaghedsfølelse)
- nedsat appetit
- forhøjet blodtryk
- hævet, kløende udslæt på huden (nældefeber)
- problemer med hjertets muskler (kardiomyopati)

- følelse af at dreje rundt (vertigo), svimmelhedsfølelse eller søvnbesvær (insomni)
- maveproblemer, herunder mavebesvær, følelse af oppustethed, kvalme, smerter, fordøjelsesbesvær, hikke, luftafgang eller diarré
- højt niveau af visse enzymer, herunder basisk fosfatase i blodet og levertransaminaser (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af kreatinin - som måler nyrefunktionen (kan ses i blodprøver).
- problemer på EKG'et (elektrokardiogrammet) (som kaldes 'forlængelse af QT- eller PR-intervallet', 'ledningsforstyrrelse', 'takykardi' og '1. grads atrioventrikulært blok')
- lavt niveau af 'neutrofiler' - en slags hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver).

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- rygsmerter, ledsmerter
- varmekølelse, rødmen i ansigtet eller andre områder af huden (blussende fornemmelse)
- kløende hududslæt
- dødsighed
- søvnproblemer
- ringen i øret
- opkastning
- lavt blodtryk
- brystmerter (ikke relateret til hjertet)
- følelsesløshed, sløret syn
- pludseligt nervøst sammenbrud, humørændring
- blæreinfektion og -betændelse (cystitis)
- hæmorider
- konjunktivitis (en form for øjenbetændelse)
- lavt niveau af kalium (kan ses i blodprøver)
- ændringer (eller forstyrrelser) af hjerterytmen
- hjerteklapsygdom (utæt mitralklap)
- belægning på tungen, synkebesvær, mundtørhed, opstød, unormal smagsfornemmelse efter lægemiddelindtagelsen
- nedsat blodforsyning til hjertemusklen (myokardieiskæmi)
- højt niveau af kreatinphosphokinase/kreatinphosphokinase MB - hvilket indikerer en pludselig nedsat blodforsyning til hjertemuskulaturen (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af troponin - som indikerer dysfunktion af hjertemusklen (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af pigmentet bilirubin - hvilket indikerer leverdysfunktion (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af myoglobin - hvilket indikerer muskelskade (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af urinstof i blodet - hvilket indikerer nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- højt niveau af 'lymfocytter' - en type hvide blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe sygdomme (kan ses i blodprøver)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- problemer på EKG'et (elektrokardiogrammet) (som kaldes 'ST-segmentdepression', 'unormalt ST-T-segment', 'højre/venstre-sidigt grenblok' og '2. grads atrioventrikulært blok')

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Den samlede tid fra fortynding til start på infusionen må ikke overstige 24 timer. Opbevar den fortyndede opløsning ved temperaturer under 25 °C.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Akynzeo indeholder:

- Aktive stoffer: fosnetupitant og palonosetron. Hvert hætteglas indeholder 235 mg fosnetupitant og 0,25 mg palonosetron.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, dinatriumedetat (E386), natriumhydroxid (E524), fortyndet saltsyre (E507) (til pH-justering) og vand.

Dette lægemiddel indeholder natrium, se punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Akynzeo koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en steril, klar, farveløs til let gullig opløsning. Den leveres i en pakning med ét enkelt dosis-hætteglas på 20 ml af type I-glas med gummiprop og aluminiumshætte. Hvert hætteglas indeholder én dosis.

Pakning med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Tel: (+420) 546 123 111

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft
Tel.: + 36 1 336 1614

Malte

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o., Podružnica Zagreb

Tel: +385 1 670 0750

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Sími: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco

Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: +43-5-9-606-0

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Slovenija

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: +421 2 5920 7320

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh./Tel: +358 201 558 840

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner i fortynding af AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Klargøring af Akynzeo

Trin 1	Forbered aseptisk et infusionshætteglas eller en infusionspose fyldt med 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
Trin 2	Udtræk aseptisk hele volumen af koncentratet fra AKYNZEO-hætteglasset, og overfør det til infusionshætteglasset eller infusionsposen, der indeholder 30 ml 5 % glucose injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indtil der er opnået et samlet volumen på 50 ml.
Trin 3	Før administration inspiceres den endelige fortyndede opløsning for partikler og misfarvning. Kassér hætteglasset eller posen, hvis der observeres partikler og/eller misfarvning.

Den fortyndede endelige opløsning er stabil i 24 timer ved 25 °C.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder åbner mulighed for det.

Udseendet af den fortyndede opløsning er det samme som udseendet af fortyndingsmidlet.

Kassér eventuelt resterende opløsning og affaldsmateriale. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet må ikke fortyndes eller blandes med opløsninger, for hvilke der ikke er fastlagt fysisk og kemisk forlidelighed (se produktresuméet, pkt. 6.2)