

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 300 mg netupitant en palonosetronhydrochloride overeenkomend met 0,5 mg palonosetron.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 7 mg sorbitol (E420) en 20 mg sucrose.

Dit geneesmiddel kan ook sporen van lecithine afkomstig van soja bevatten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Ondoorzichtige gelatinecapsule van maat "0" (lengte 21,7 mm) met een witte romp en karamelkleurig kapje, met de opdruk "HE1" op de romp. De harde capsule is gevuld met drie tabletten en één zachte capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Akynzeo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk emetogene chemotherapie op basis van cisplatine bij kanker.
- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén capsule van 300 mg/0,5 mg moet ongeveer één uur vóór de aanvang van elke cyclus chemotherapie worden toegediend.

Bij gelijktijdige toediening van netupitant/palonosetron-capsules moet de aanbevolen, orale dosis dexamethason met ongeveer 50 % verlaagd worden (zie rubriek 4.5 en het toedieningsschema op basis van klinisch onderzoek in rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel gebruikt wordt bij patiënten die ouder zijn dan 75 jaar vanwege de lange halfwaardetijd van de werkzame stoffen en de beperkte ervaring bij deze populatie.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht. Voor netupitant is de renale excretie verwaarloosbaar. Lichte tot matige

nierfunctiestoornissen hebben geen significant effect op de farmacokinetische parameters van palonosetron. De totale systemische blootstelling aan intraveneuze palonosetron nam met ongeveer 28 % toe bij ernstige nierfunctiestoornissen vergeleken met gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van palonosetron of netupitant is niet onderzocht bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*) die hemodialyse behoeven en er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid of veiligheid van netupitant/palonosetron-capsules bij deze patiënten. Daarom moet het gebruik ervan bij deze patiënten vermeden worden.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (child-pughscore 5-8) is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er bestaan slechts beperkte gegevens bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore ≥ 9). Aangezien het gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis gepaard kan gaan met een verhoogde blootstelling aan netupitant, moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Akynzeo-capsules bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De harde capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet geopend worden, omdat hij 4 afzonderlijke farmaceutische bestanddelen bevat die tegelijkertijd moeten worden toegediend.

De capsule kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Constipatie

Aangezien palonosetron de passagetijd in de dikke darm kan verlengen, moeten patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie of tekenen van subacute darmobstructie na de toediening worden gemonitord (zie rubriek 4.8).

Serotoninesyndroom

Er zijn meldingen gedaan van het serotoninesyndroom bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Het is aanbevolen om patiënten voldoende te observeren voor serotoninesyndroomachtige symptomen (zie rubriek 4.8).

Verlenging van de QT-tijd

Er is een ECG-onderzoek uitgevoerd bij gezonde, volwassen, mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met orale netupitant in een dosering van 200 of 600 mg toegediend in combinatie met respectievelijk 0,5 of 1,5 mg orale palonosetron. Dit onderzoek toonde aan dat er geen klinisch belangrijke effecten waren op de ECG-parameters: de grootste puntschatting van de voor placebo en de uitgangssituatie gecorrigeerde QTc-tijd bedroeg 7,0 ms (eenzijdige, bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet 8,8 ms) en

werd 16 uur na de toediening van suprathérapeutische doses (600 mg netupitant en 1,5 mg palonosetron) waargenomen. De bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet van de puntschattingen van de voor placebo en de uitgangssituatie gecorrigeerde QTc-tijd situeerde zich op constante wijze binnen 10 ms op alle meetpunten gedurende 2 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel.

Aangezien netupitant/palonosetron-capsules echter een 5-HT₃-receptorantagonist bevatten, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen of bij patiënten met (kans op) verlenging van de QT-tijd. Hiertoe behoren patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van verlenging van de QT-tijd, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmie, geleidingsstoornissen en patiënten die antiaritmica of andere geneesmiddelen innemen die tot een verlenging van de QT-tijd of tot elektrolytafwijkingen leiden. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten vóór de toediening worden gecorrigeerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn bij deze patiënten.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en die een smal therapeutisch bereik hebben (zie rubriek 4.5).

Chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn

Netupitant is een matige remmer van CYP3A4 en kan de blootstelling aan chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn, zoals docetaxel, verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op een verhoogde toxiciteit van chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn, waaronder irinotecan. Bovendien kan netupitant ook de werkzaamheid beïnvloeden van chemotherapeutica die geactiveerd worden door het CYP3A4-metabolisme.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 7 mg sorbitol (E420) per harde capsule.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (E420) (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (E420) (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol (E420) in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel bevat ook 20 g sucrose per capsule. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel kan ook sporen van lecithine afkomstig van soja bevatten. Patiënten met bekende overgevoeligheid voor pinda's of soja moeten daarom zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen van een allergische reactie (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van netupitant/palonosetron-capsules met een andere CYP3A4-remmer kan de plasmaspiegel van netupitant stijgen. Bij gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel met geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit induceren, kan de plasmaspiegel van netupitant dalen, wat tot een verminderde werkzaamheid kan leiden. Dit geneesmiddel kan de plasmaspiegel van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, verhogen.

Bij de mens wordt netupitant hoofdzakelijk geëlimineerd via het levermetabolisme, gemedieerd door CYP3A4, met een marginale renale excretie. Op het dosisniveau van een humane dosis van 300 mg is netupitant een substraat en matige remmer van CYP3A4. Palonosetron wordt uit het lichaam

geëlimineerd via renale excretie en metabole wegen die via meerdere CYP-enzymen gemedieerd worden. Palonosetron wordt hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. *In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat palonosetron in klinisch relevante concentraties geen remmend of inducerend effect heeft op cytochroom-P450-iso-enzymen.

Interactie tussen orale netupitant en orale palonosetron:

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen orale netupitant en orale palonosetron.

Interactie met CYP3A4-substraten:

Dexamethason

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis netupitant van 300 mg met een dexamethason-doseringsschema (20 mg op dag 1, gevolgd door 8 mg tweemaal daags van dag 2 tot dag 4) veroorzaakte een significante verhoging van de blootstelling aan dexamethason die tijds- en dosisafhankelijk was. De AUC₀₋₂₄ (dag 1), de AUC₂₄₋₃₆ (dag 2) en de AUC₈₄₋₁₀₈ en AUC_{84-∞} (dag 4) van dexamethason vertoonden een 2,4-voudige verhoging bij gelijktijdige toediening van 300 mg netupitant. Het farmacokinetisch profiel van netupitant bleef onveranderd bij toediening in combinatie met dexamethason.

Bij gelijktijdige toediening met netupitant/palonosetron-capsules moet de dosis orale dexamethason bijgevolg met ongeveer 50 % verlaagd worden (zie rubriek 4.2).

Chemotherapeutica (docetaxel, etoposide, cyclofosfamide)

Bij gelijktijdige toediening met netupitant/palonosetron-capsules steeg de blootstelling aan docetaxel en etoposide met respectievelijk 37 % en 21 %. Met cyclofosfamide werd geen vergelijkbaar effect gezien na gelijktijdige toediening met netupitant.

Orale anticonceptiva

Wanneer netupitant/palonosetron-capsules met een eenmalige, orale dosis van 60 µg ethinylestradiol en 300 µg levonorgestrel werden toegediend, had dit geen significant effect op de AUC van ethinylestradiol en veroorzaakte dit een 1,4-voudige verhoging in de AUC van levonorgestrel. Het is onwaarschijnlijk dat er klinische effecten zullen optreden op de werkzaamheid van hormonale anticonceptie. Er werden geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek van netupitant en palonosetron waargenomen.

Erytromycine en midazolam

Bij gelijktijdige toediening met netupitant was de blootstelling aan erytromycine en midazolam respectievelijk ongeveer 1,3 maal en 2,4 maal hoger. Deze effecten werden niet als klinisch significant beschouwd. Het farmacokinetisch profiel van netupitant werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van midazolam of erytromycine. Bij gelijktijdige toediening van deze werkzame stoffen met netupitant/palonosetron-capsules moet rekening worden gehouden met de mogelijke effecten van een verhoogde plasmaspiegel van midazolam of andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (alprazolam, triazolam).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Er zijn meldingen gedaan van het serotoninesyndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram of escitalopram, en SNRI's zoals venlafaxine of duloxetine) (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van Akynzeo

Netupitant wordt hoofdzakelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Daarom kan gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen of induceren, de plasmaspiegel van netupitant beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol) moet met

voorzichtigheid worden benaderd en gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moet worden vermeden. Bovendien moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die een smal therapeutisch bereik hebben en die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine.

Effect van ketoconazol en rifampicine

Toediening van de CYP3A4-remmer ketoconazol met netupitant/palonosetron-capsules veroorzaakte een 1,8-voudige verhoging van de AUC van netupitant en een 1,3-voudige verhoging van de C_{max} , vergeleken met de toediening van netupitant/palonosetron-capsules alleen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol had geen invloed op de farmacokinetiek van palonosetron.

Toediening van de CYP3A4-inductor rifampicine met Akynzeo alleen veroorzaakte een 5,2-voudige verlaging van de AUC van netupitant en een 2,6-voudige verlaging van de C_{max} . Gelijktijdige toediening met rifampicine had geen invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol) moet met voorzichtigheid worden benaderd en gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine) moet worden vermeden.

Bijkomende interacties

Interactie van netupitant/palonosetron-capsules met geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn, is onwaarschijnlijk. Netupitant is geen substraat voor P-gp. Wanneer netupitant werd toegediend op dag 8 van een 12 dagen durend behandelingsschema met digoxine werden er geen veranderingen in de farmacokinetiek van digoxine waargenomen.

Het is onwaarschijnlijk dat netupitant en zijn metabolieten het efflux-transporteiwit BCRP en het glucuroniderings-iso-enzym UGT2B7 remmen, en als dit gebeurt, is dit van gering klinisch belang.

In-vitro-gegevens tonen aan dat netupitant UGT2B7 remt. Het belang van dit effect in de klinische omgeving is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden wanneer netupitant gebruikt wordt in combinatie met een oraal substraat van dit enzym (bijv. zidovudine, valproïnezuur, morfine).

In-vitro-gegevens suggereren dat netupitant de efflux van transporteiwit BCRP remt. De klinische relevantie van dit effect is niet vastgesteld.

In-vitro-gegevens tonen aan dat netupitant een P-gp-remmer is. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers heeft netupitant geen invloed op de blootstelling van digoxine, een P-gp-substraat, terwijl het de C_{max} ervan 1,09-voudig [90%-BI: 0,9-1,31] verhoogt. Het is niet uitgesloten dat dit effect meer uitgesproken, en daardoor klinisch relevant, kan zijn bij kankerpatiënten, vooral bij diegenen met een afwijkende nierfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer netupitant gecombineerd wordt met digoxine of met andere P-gp-substraten zoals dabigatran of colchicine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen niet zwanger zijn of worden terwijl zij met netupitant/palonosetron-capsules behandeld worden. Vóór de behandeling moet bij alle premenopauzale vrouwen een zwangerschapstest worden uitgevoerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap

Netupitant

Er zijn geen gegevens over het gebruik van netupitant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogene effecten bij konijnen zonder veiligheidsmarge (zie rubriek 5.3).

Palonosetron

Er zijn geen gegevens over het gebruik van palonosetron bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van palonosetron wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Netupitant/palonosetron-capsules zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of palonosetron of netupitant in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Netupitant/palonosetron-capsules mogen niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel en gedurende 1 maand na toediening van de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Netupitant

In dieronderzoek is er geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen.

Palonosetron

In onderzoek met ratten is degeneratie van het zaadepitheel waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Netupitant/palonosetron-capsules hebben matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien Akynzeo duizeligheid, slaperigheid of vermoeidheid kan veroorzaken, moeten patiënten het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die vaak met netupitant/palonosetron-capsules werden gemeld, waren hoofdpijn (3,6 %), constipatie (3,0 %) en vermoeidheid (1,2 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie van MedDRA weergegeven.

De volgende conventie werd voor de classificatie van de frequentie gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Zeer zelden ($< 1/10\ 000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			Cystitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Neutropenie	Leukopenie
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie
<i>Psychische stoornissen</i>		Insomnia	Acute psychose
			Verstoorde gemoedstoestand
			Slaapstoornis
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Hypo-esthesie
			Somnolentie
<i>Oogaandoeningen</i>			Conjunctivitis
			Wazig zien
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hartaandoeningen</i>		Atrioventriculair blok, eerstegraads	Aritmie
		Cardiomyopathie	Atrioventriculair blok, tweedegraads
		Geleidingsstoornis	Bundeltakblok links
		Tachycardie	Bundeltakblok rechts
			Mitralisklepinsufficiëntie
			Myocardiale ischemie
			Ventriculaire extrasystolen
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypertensie	Overmatig blozen
			Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hik	
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Constipatie	Abdominale distensie	Droge mond
		Abdominale pijn	Dysfagie
		Diarree	Oprisping
		Dyspepsie	Hemorroiden
		Flatulentie	Tong beslagen
		Nausea	Braken
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Alopecia	Erytheem
		Urticaria	Pruritus
			Rash
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			Rugpijn
			Pijn in extremiteiten

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vermoeidheid	Asthenie	Warmtegevoel
			Niet-cardiale pijn op de borst
			Productsmaak abnormaal
<i>Onderzoeken</i>		Verhoogde levertransaminasen	Verhoogd bilirubine in het bloed
		Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Verhoogd creatinefosfokinase
		Verhoogd creatinine in het bloed	Verhoogd creatinefosfokinase-MB
		Verlengde QT-tijd op electrocardiogram	Verhoogd ureum in het bloed
			Depressie van ST-segment op electrocardiogram
			Abnormaal ST-T-segment op electrocardiogram
			Verhoogd myoglobine in het bloed
			Verhoogde neutrofielentelling
			Verhoogd troponine

Postmarketinggegevens duiden erop dat het bijwerkingenprofiel doorgaans vergelijkbaar is met het profiel dat is waargenomen in klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Netupitant:

Er zijn geen vaak voorkomende bijwerkingen die aan netupitant, het nieuwe bestanddeel van de vaste combinatie, kunnen worden toegeschreven.

Palonosetron:

Bij gebruik van 0,75 mg palonosetron zijn er gevallen van constipatie met fecale impactie gemeld waarvoor hospitalisatie noodzakelijk was.

Daarnaast zijn ook zwelling van het oog, dyspneu en myalgie als bijwerkingen van orale palonosetron gemeld, maar deze werden niet waargenomen tijdens het ontwikkelen van dit geneesmiddel. Al deze reacties kwamen slechts soms voor.

Bij gebruik van intraveneuze palonosetron in de postmarketingfase zijn zeer zeldzame gevallen van anafylaxie, anafylactische/anafylactoïde reacties en shock gemeld. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit netelroos, jeuk, angio-oedeem, lage bloeddruk, beklemd gevoel in de keel, beklemd gevoel op de borst, dyspneu en bewustzijnsverlies.

Er zijn ook meldingen van het serotoninesyndroom geweest. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit tremor, agitatie, zweten, myoklone bewegingen, hypertonie en koorts.

Een capsule met de combinatie van netupitant en palonosetron:

Dit geneesmiddel kan ook sporen van lecithine afkomstig van soja bevatten. Patiënten met bekende overgevoeligheid voor pinda's of soja moeten daarom zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen van een allergische reactie. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit netelroos, huiduitslag, jeuk, problemen met ademen of slikken, gezwollen mond, gezicht, lippen, tong of keel en soms een plotselinge daling van de bloeddruk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Op basis van ervaring met gezonde proefpersonen die werden blootgesteld aan 600 mg orale netupitant in combinatie met 1,50 mg palonosetron, zijn de potentiële acute symptomen van overdosering: hoofdpijn, duizeligheid, constipatie, angst, hartkloppingen, euforische stemming en pijn in de benen. Bij overdosering moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet en moeten een algemene ondersteunende behandeling en monitoring worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werking van netupitant en palonosetron is emesis veroorzaakt door een geneesmiddel mogelijk niet doeltreffend. Er is geen onderzoek naar dialyse uitgevoerd. Door het grote distributievolume van palonosetron en netupitant is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse een doeltreffende behandeling is voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en anti-nauseantica, serotonine(5-HT₃)-antagonisten; ATC-code: A04AA55

Werkingsmechanisme

Netupitant is een selectieve antagonist van humane substantie-P/neurokinine-1 (NK₁)-receptoren.

Palonosetron is een 5-HT₃-receptorantagonist met een sterke bindingsaffiniteit voor deze receptor en weinig of geen affiniteit voor andere receptoren. Chemotherapeutische stoffen veroorzaken misselijkheid en braken door de afgifte van serotonine door de enterochromaffine cellen van de dunne darm te stimuleren. Vervolgens activeert serotonine de 5-HT₃-receptoren op vagale afferenten waardoor de braakreflex ontstaat.

Vertraagde emesis is in verband gebracht met de activering van neurokinine-1 (NK₁)-receptoren uit de tachykinine-familie (uitgebreid verdeeld in het centrale en perifere zenuwstelsel) door substantie-P. Zoals *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek heeft aangetoond, remt netupitant door substantie-P gemedieerde responsen.

Netupitant bleek de bloed-hersenbarrière te passeren met een NK₁-receptorbezetting van 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % en 76,0 % in het striatum respectievelijk 6, 24, 48, 72 en 96 uur na toediening van 300 mg netupitant.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee afzonderlijke hoofdonderzoeken is aangetoond dat orale toediening van Akynzeo in combinatie met dexamethason acute en vertraagde misselijkheid en braken bij hoog en matig emetogene chemotherapie bij kanker voorkomt.

Onderzoek met sterk emetogene chemotherapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC)

In een multicentrisch, gerandomiseerd, parallel, dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek met 694 patiënten werden de werkzaamheid en veiligheid van eenmalige doses orale netupitant in combinatie met orale palonosetron vergeleken met een eenmalige orale dosis palonosetron bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen op basis van cisplatine (mediane dosis = 75 mg/m²). De

werkzaamheid van Akynzeo werd beoordeeld bij 135 patiënten die een eenmalige, orale dosis (netupitant 300 mg en palonosetron 0,5 mg) kregen en bij 136 patiënten die enkel een dosis orale palonosetron van 0,5 mg kregen.

In de tabel hieronder worden de behandelingsschema's weergegeven voor de Akynzeo-groep en de 0,5 mg-palonosetron-groep.

Tabel 2: Oraal anti-emetisch behandelingsschema – HEC-onderzoek

Behandelingsschema	Dag 1	Dag 2 tot 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg eenmaal daags
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg tweemaal daags

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het totale responspercentage (CR-percentage) (gedefinieerd als geen emetische episoden, geen noodmedicatie) binnen 120 uur (globale fase) na aanvang van de toediening van de sterk emetogene chemotherapie.

In tabel 3 hieronder wordt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven.

Tabel 3: Aantal patiënten dat chemotherapie met cisplatine kreeg met een respons, volgens behandelingsgroep en -fase

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	p-waarde
Primair eindpunt			
Totale respons			
Globale fase [§]	89,6	76,5	0,004
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Totale respons			
Acute fase [‡]	98,5	89,7	0,007
Vertraagde fase [†]	90,4	80,1	0,018
Geen emesis			
Acute fase	98,5	89,7	0,007
Vertraagde fase	91,9	80,1	0,006
Globale fase	91,1	76,5	0,001
Geen significante misselijkheid			
Acute fase	98,5	93,4	0,050
Vertraagde fase	90,4	80,9	0,004
Globale fase	89,6	79,4	0,021

[‡]Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met cisplatine.

[†]Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na behandeling met cisplatine.

[§]Globale fase: 0 tot 120 uur na behandeling met cisplatine.

Onderzoek met matig emetogene chemotherapie (MEC)

In een multicentrisch, gerandomiseerd, parallel, dubbelblind, actief gecontroleerd superioriteitsonderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van een eenmalige, orale dosis Akynzeo vergeleken met een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg bij kankerpatiënten die gepland stonden voor toediening van hun eerste cyclus antracycline en cyclofosfamide voor de behandeling van een solide, maligne tumor. Op het ogenblik van het onderzoek werden chemotherapieschema's op basis van antracycline en cyclofosfamide als matig emetogeen beschouwd. Volgens recente richtlijnen zijn deze behandelingen echter zeer emetogeen. Alle patiënten kregen een eenmalige, orale dosis dexamethason.

Tabel 4: Oraal anti-emetisch behandelingschema – MEC-onderzoek

Behandelingschema	Dag 1	Dag 2 tot 3
Akynzeo	Akynzeo netupitant 300 mg Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 12 mg	Geen anti-emetische behandeling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Geen anti-emetische behandeling

Na afloop van de eerste cyclus konden de patiënten ervoor kiezen om deel te nemen aan een uitbreidingsfase van het onderzoek met meerdere cycli, waarin zij dezelfde behandeling zouden krijgen als in de eerste cyclus. Er werd vooraf geen limiet bepaald met betrekking tot het aantal opeenvolgende vervolgcycli per patiënt. In totaal ontvingen 1 450 patiënten (Akynzeo n=725; palonosetron n=725) onderzoeksmedicatie. Van deze patiënten voltooiden 1 438 patiënten (98,8 %) cyclus 1 en zetten 1 286 patiënten (88,4 %) de behandeling voort in de uitbreidingsfase met meerdere cycli. In totaal voltooiden 907 patiënten (62,3 %) de uitbreidingsfase met meerdere cycli, met maximaal acht behandelingscycli.

In totaal werden 724 patiënten (99,9 %) met cyclofosfamide behandeld. Alle patiënten kregen een aanvullende behandeling met doxorubicine (68,0 %) of epirubicine (32,0 %).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het totale responspercentage in de vertraagde fase, 25-120 uur na aanvang van de toediening van de chemotherapie.

In de tabel hieronder wordt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven.

Tabel 5: Aantal patiënten dat chemotherapie met antracycline en cyclofosfamide kreeg met een respons, volgens behandelingsgroep en -fase – cyclus 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	p-waarde*
Primair eindpunt			
Totale respons Vertraagde fase [†]	76,9	69,5	0,001
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Totale respons Acute fase [‡]	88,4	85,0	0,047
Globale fase [§]	74,3	66,6	0,001
Geen emesis			
Acute fase	90,9	87,3	0,025
Vertraagde fase	81,8	75,6	0,004
Globale fase	79,8	72,1	<0,001

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	p-waarde*
Geen significante misselijkheid			
Acute fase	87,3	87,9	N.S.
Vertraagde fase	76,9	71,3	0,014
Globale fase	74,6	69,1	0,020

* *p-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd volgens leeftijdscategorie en streek.*

‡ Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met antracycline en cyclofosfamide

† Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na behandeling met antracycline en cyclofosfamide

§ Globale fase: 0 tot 120 uur na behandeling met antracycline en cyclofosfamide

In de uitbreidingsfase met meerdere cycli ontvingen de patiënten maximaal 7 bijkomende cycli chemotherapie. De anti-emetische werking van Akynzeo bleef behouden tijdens de vervolgcycli bij de patiënten die alle bijkomende cycli ontvingen.

De invloed van misselijkheid en braken op het dagelijkse leven van patiënten werd beoordeeld met behulp van de *Functional Living Index–Emesis* (FLIE). Het percentage patiënten met over het algemeen geen invloed op het dagelijkse leven was 6,3 % hoger (p-waarde = 0,005) in de Akynzeo-groep (78,5 %) dan in de palonosetron-groep (72,1 %).

Veiligheidsonderzoek met meerdere cycli bij patiënten die sterk emetogene chemotherapie of matig emetogene chemotherapie kregen

In een afzonderlijk onderzoek werden in totaal 413 patiënten die initiële en vervolgcycli van chemotherapie hadden gekregen (waaronder behandeling met carboplatine, cisplatine, oxaliplatine en doxorubicine), gerandomiseerd naar Akynzeo (n=309) of naar aprepitant en palonosetron (n=104). De veiligheid en werkzaamheid bleven gedurende alle cycli gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Akynzeo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met kanker voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken bij sterk emetogene chemotherapie op basis van cisplatine en matig emetogene chemotherapie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Netupitant

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de absolute biologische beschikbaarheid van netupitant bij de mens. Op basis van gegevens afkomstig van twee onderzoeken met intraveneuze netupitant is de biologische beschikbaarheid bij de mens naar schatting hoger dan 60 %.

In onderzoek naar eenmalige, orale doseringen was netupitant tussen 15 minuten en 3 uur na toediening meetbaar in het plasma. De plasmaconcentraties volgden een absorptieproces van de eerste orde en bereikten de C_{max} na ongeveer 5 uur. Bij doseringen van 10 mg tot 300 mg was er een meer dan proportionele verhoging van de C_{max} - en AUC-parameters.

Bij 82 gezonde proefpersonen die een eenmalige, orale dosis netupitant van 300 mg hadden gekregen, bedroeg de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van netupitant 486 ± 268 ng/ml (gemiddelde \pm SD) en bedroeg de mediane tijd tot maximale concentratie (T_{max}) 5,25 uur, terwijl de AUC 15.032 ± 6.858 u.ng/ml bedroeg. In een gepoolde analyse, hadden vrouwen een hogere blootstelling aan netupitant vergeleken met mannen; er werd een 1,31-voudige verhoging in de C_{max} , een 1,02-voudige verhoging in de AUC en een 1,36-voudige verhoging in de halfwaardetijd vastgesteld.

Na een vetrijke maaltijd, vertoonden de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van netupitant respectievelijk een 1,1-voudige en 1,2-voudige verhoging.

Palonosetron

Na orale toediening wordt palonosetron goed geabsorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van 97 %. Na een eenmalige, orale dosis met gebufferde oplossing bij gezonde proefpersonen waren de gemiddelde maximale concentratie palonosetron (C_{max}) en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve ($AUC_{0-\infty}$) dosisproportioneel in het dosisbereik van 3,0 tot 80 mcg/kg. Bij 36 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg hadden gekregen, was de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gemiddelde \pm SD) en was de tijd tot maximale concentratie (T_{max}) $5,1 \pm 1,7$ uur. Bij vrouwelijke proefpersonen (n=18) was de gemiddelde AUC 35 % hoger en de gemiddelde C_{max} 26 % hoger dan bij mannelijke proefpersonen (n=18). Bij 12 kankerpatiënten die één uur voor de chemotherapie een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg hadden gekregen, was de C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml en de T_{max} $5,1 \pm 5,9$ uur. Bij kankerpatiënten was de AUC 30 % hoger dan bij gezonde proefpersonen. Een vetrijke maaltijd had geen invloed op de C_{max} en AUC van orale palonosetron.

Distributie

Netupitant

Na toediening van een eenmalige, orale dosis van 300 mg aan kankerpatiënten was de dispositie van netupitant gekenmerkt door een twee-compartimentenmodel met een geschatte mediane systemische klaring van 20,5 l/u en een groot distributievolume in het centrale compartiment (486 l). De humane plasma-eiwitbinding van netupitant en zijn twee belangrijkste metabolieten, M1 en M3, bedraagt >99 % bij concentraties van 10 tot 1.500 ng/ml. De plasma-eiwitbinding van de derde belangrijkste metaboliet, M2, bedraagt >97 %.

Palonosetron

Palonosetron heeft een distributievolume van ongeveer $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ongeveer 62 % van palonosetron wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Netupitant

Bij orale doses netupitant van 30 mg en hoger zijn er drie metabolieten in humaan plasma aangetroffen (desmethylderivaat, M1; N-oxiderivaat, M2; en OH-methylderivaat, M3). *In-vitro*-onderzoek naar het metabolisme suggereert dat CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6 en CYP2C9 betrokken zijn bij het metabolisme van netupitant. Na toediening van een eenmalige, orale dosis netupitant van 300 mg varieerden de gemiddelde plasma/plasma-radioactiviteitsratio's van netupitant van 0,13 tot 0,49 gedurende 96 uur na toediening. Deze ratio's waren tijdsafhankelijk waarbij de waarden meer dan 24 uur na toediening geleidelijk afnamen. Dit wijst erop dat netupitant snel gemetaboliseerd wordt. De gemiddelde C_{max} was ongeveer 11 %, 47 % en 16 % van de 'parent drug' voor respectievelijk M1, M2 en M3. M2 had de laagste AUC ten opzichte van de 'parent drug' (14 %), terwijl de AUC van M1 en M3 respectievelijk ongeveer 29 % en 33 % van de 'parent drug' bedroeg. De metabolieten M1, M2 en M3 bleken alle drie farmacologisch werkzaam te zijn in een farmacodynamisch diemodel, waarbij M3 het krachtigst en M2 het minst werkzaam was.

Palonosetron

Palonosetron wordt via verschillende wegen geëlimineerd, waarbij ongeveer 50 % gemetaboliseerd wordt tot twee primaire metabolieten: N-oxide-palonosetron en 6-S-hydroxy-palonosetron. Deze metabolieten hebben elk minder dan 1 % van de werkzaamheid van de 5-HT₃-receptorantagonist van palonosetron. *In-vitro*-onderzoek naar het metabolisme suggereert dat CYP2D6 en, in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Er is echter geen significant verschil in de klinische farmacokinetische parameters tussen slechte en uitgebreide metabolisatoren van CYP2D6-substraten.

Eliminatie

Netupitant

Na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo aan kankerpatiënten wordt netupitant op een multi-exponentiële wijze uit het lichaam geëlimineerd, met een schijnbare, gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 88 uur.

Renale klaring is geen significante eliminatieroute voor aan netupitant verwante entiteiten. De gemiddelde fractie van een orale dosis netupitant die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden is minder dan 1 %. In totaal werd 3,95 % van de radioactieve dosis in de urine en 70,7 % in de feces aangetroffen.

Ongeveer de helft van de oraal toegediende radioactiviteit als [14C]netupitant werd in de urine en feces aangetroffen binnen 120 uur na toediening. De eliminatie via beide wegen was naar schatting voltooid op dag 29-30 na toediening.

Palonosetron

Na toediening van een eenmalige, orale dosis [14C]palonosetron van 0,75 mg aan zes gezonde proefpersonen werd 85 % tot 93 % van de totale radioactiviteit in de urine en 5 % tot 8 % in de feces uitgescheiden. De hoeveelheid onveranderd palonosetron die in de urine werd uitgescheiden vertegenwoordigde ongeveer 40 % van de toegediende dosis. Bij gezonde proefpersonen die palonosetron-capsules van 0,5 mg hadden gekregen, bedroeg de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van palonosetron 37 ± 12 uur (gemiddelde \pm SD) terwijl bij kankerpatiënten de $t_{1/2}$ 48 ± 19 uur bedroeg. Na een eenmalige dosis intraveneuze palonosetron van ongeveer 0,75 mg bij gezonde proefpersonen bedroeg de totale lichaamsklaring van palonosetron 160 ± 35 ml/u/kg (gemiddelde \pm SD) en bedroeg de renale klaring $66,5 \pm 18,2$ ml/u/kg.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Netupitant

De maximale concentraties en totale blootstelling van netupitant waren hoger bij proefpersonen met een lichte (n=8), matige (n=8) en ernstige (n=2) leverfunctiestoornis ten opzichte van vergelijkbare gezonde proefpersonen, hoewel er een duidelijke individuele variabiliteit was bij zowel proefpersonen met een leverfunctiestoornis als gezonde proefpersonen. De blootstelling aan netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} en $AUC_{0-\infty}$) ten opzichte van vergelijkbare gezonde proefpersonen was respectievelijk 11 %, 28 % en 19 % hoger bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en was respectievelijk 70 %, 88 % en 143 % hoger bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis. Er is dus geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er bestaan slechts beperkte gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore ≥ 9).

Palonosetron

Leverfunctiestoornissen hebben geen significante invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron vergeleken met gezonde proefpersonen. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en de gemiddelde systemische blootstelling aan palonosetron hoger is bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis, is een dosisverlaging niet aangewezen.

Nierfunctiestoornissen

Netupitant

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar netupitant bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In het ADME-onderzoek werd minder dan 5 % van al het aan netupitant verwante materiaal uitgescheiden in de urine en werd minder dan 1 % van de dosis netupitant onveranderd uitgescheiden in de urine. Bijgevolg is elke accumulatie van netupitant of zijn metabolieten na een eenmalige dosis verwaarloosbaar. Bovendien toonde het farmacodynamisch populatieonderzoek geen correlatie tussen de farmacokinetische parameters van netupitant en markers van nierfunctiestoornissen.

Palonosetron

Lichte tot matige nierfunctiestoornissen hebben geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. De totale systemische blootstelling aan intraveneuze palonosetron was ongeveer 28 % hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van gezonde proefpersonen. In een farmacodynamisch populatieonderzoek hadden patiënten met een verminderde creatinineklaring (CL_{CR}) ook een verminderde palonosetronklaring, maar deze vermindering resulteerde niet in een significante verandering van de blootstelling aan palonosetron.

Daarom kan Akynzeo zonder dosisaanpassing toegediend worden aan patiënten met een nierfunctiestoornis.

Noch netupitant noch palonosetron zijn onderzocht bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Palonosetron

Effecten in niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Niet-klinische onderzoeken tonen aan dat palonosetron enkel in zeer hoge concentraties de ionkanalen die betrokken zijn bij de ventriculaire de- en repolarisatie kan blokkeren en de duur van de actiepotentiaal kan verlengen. In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van orale palonosetron bij ratten werd degeneratie van het zaadepitheel in verband gebracht met palonosetron na behandeling gedurende één maand. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar van dieronderzoek met betrekking tot de placentaire overdracht (zie rubriek 4.6). Palonosetron is niet mutageen. Hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis minstens 15 maal de humane therapeutische blootstelling veroorzaakt) die dagelijks gedurende twee jaar werden toegediend, veroorzaakten een toename in het aantal levertumoren, endocriene neoplasmata (in schildklier, hypofyse, pancreas, bijniermerg) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen. De onderliggende mechanismen zijn niet helemaal duidelijk, maar geziende hoge doses die werden toegediend en het feit dat het geneesmiddel bij de mens bedoeld is voor eenmalige toediening, worden deze bevindingen niet relevant beschouwd voor klinisch gebruik.

Netupitant en combinatie met palonosetron

Effecten in niet-klinische onderzoeken op basis van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Na herhaalde toediening van netupitant aan ratten en honden is fosfolipidose (schuimmacrofagen) waargenomen. Na de herstelperiode waren deze effecten reversibel of gedeeltelijk reversibel. Het belang van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Niet-klinisch onderzoek toont aan dat netupitant en zijn metabolieten en de combinatie met palonosetron enkel in zeer hoge concentraties de ionkanalen die betrokken zijn bij de ventriculaire de- en repolarisatie kunnen blokkeren en de duur van de actiepotentiaal kunnen verlengen. De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren met netupitant duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, partus of postnatale ontwikkeling. Na dagelijkse toediening van 10 mg/kg/dag netupitant en hogere doses tijdens de organogenese aan konijnen werd een verhoogde incidentie van positionele afwijkingen van ledematen en poten, fusie van sternum en vertebrae en agenesie van een extra longkwab bij de foetus waargenomen. In een pilotonderzoek naar dosisbereik bij konijnen werden gespleten gehemelte, microftalmie en afakie waargenomen bij vier foetussen uit één worp in de groep die 30 mg/kg/dag kreeg. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit dieronderzoek met netupitant over placentaire overdracht en lactatie. Netupitant is niet mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud harde capsule

Netupitant-tabletten

Microkristallijne cellulose (E460)

Esters van sucrose met laurinezuur

Povidon K-30

Croscarmellose-natrium

Colloïdaal gehydrateerd siliciumdioxide

Natriumstearylfumaraat

Magnesiumstearaat

Zachte palonosetron-capsules

Inhoud zachte capsule

Glycerolmonocaprylocapraat (type I)

Glycerol

Polyglyceryloleaat

Gezuiverd water

Butylhydroxyanisol (E320)

Omhuysel zachte capsule

Gelatine

Glycerol

Sorbitol (E420)

Sorbitaan

Titaandioxide (E171)

Omhuysel harde capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellakglazuur (gedeeltelijk veresterd)

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte van één harde capsule of 4 x 1 harde capsule in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2015
Datum van laatste verlenging: 9 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant (als chloridehydrochloride), wat overeenkomt met 197,5 mg netupitant, en 0,25 mg palonosetron (als hydrochloride).

Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing 4,7 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 3,95 mg netupitant, en 0,005 mg palonosetron.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 24,8 mg natrium.

Indien gereconstitueerd en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de eindoplossing ongeveer 202 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit amorf poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Akynzeo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk emetogene chemotherapie op basis van cisplatine bij kanker;
- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 235 mg/0,25 mg (de inhoud van één injectieflacon met poeder, gereconstitueerd en verdund), toegediend over een periode van 30 minuten als een infuus, met aanvang ongeveer 30 minuten vóór de aanvang van elke cyclus chemotherapie (zie rubriek 6.6).

Aan het einde van de infusie moet de infuuslijn met dezelfde drageroplossing worden doorgespoeld om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel volledig is toegediend.

Bij gelijktijdige toediening met de combinatie van fosnetupitant en palonosetronhydrochloride moet de aanbevolen, orale dosis dexamethason met ongeveer 50 % verlaagd worden (zie rubriek 4.5 en het toedieningsschema op basis van klinisch onderzoek in rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel gebruikt wordt bij patiënten die ouder zijn dan 75 jaar vanwege de lange halfwaardetijd van de werkzame stoffen en de beperkte ervaring bij deze populatie.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht. Voor netupitant is de renale excretie verwaarloosbaar. Lichte tot matige nierfunctiestoornissen hebben geen significant effect op de farmacokinetische parameters van palonosetron. De totale systemische blootstelling aan intraveneuze palonosetron nam met ongeveer 28 % toe bij ernstige nierfunctiestoornissen vergeleken met gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van palonosetron of netupitant is niet onderzocht bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*) die hemodialyse behoeven en er zijn geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit of veiligheid van de combinatie van fosnetupitant en palonosetronhydrochloride bij deze patiënten. Daarom moet het gebruik ervan bij deze patiënten vermeden worden.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (child-pughscore 5-8) is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er bestaan slechts beperkte gegevens bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore ≥ 9). Aangezien het gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis gepaard kan gaan met een verhoogde blootstelling aan netupitant, moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Akynzeo bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet intraveneus worden toegediend. Intraveneuze toediening vindt bij voorkeur plaats via een lopende intraveneuze infusie over een periode van 30 minuten (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Constipatie

Aangezien palonosetron de passagetijd in de dikke darm kan verlengen, moeten patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie of tekenen van subacute darmobstructie na de toediening worden gemonitord (zie rubriek 4.8).

Serotoninesyndroom

Er zijn meldingen gedaan van het serotoninesyndroom bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve

serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Het wordt aanbevolen om patiënten adequaat te observeren op serotoninesyndroomachtige symptomen (zie rubriek 4.8).

Verlenging van de QT-tijd

Er is een ECG-onderzoek uitgevoerd bij gezonde, volwassen, mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met orale netupitant in een dosering van 200 mg of 600 mg toegediend in combinatie met respectievelijk 0,5 mg of 1,5 mg orale palonosetron. Dit onderzoek toonde aan dat er geen klinisch belangrijke effecten waren op de ECG-parameters: de grootste puntschatting van de voor placebo en de uitgangssituatie gecorrigeerde QTc-tijd bedroeg 7,0 ms (eenzijdige, bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet 8,8 ms) en werd 16 uur na de toediening van supratherapeutische doses (600 mg netupitant en 1,5 mg palonosetron) waargenomen. De bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet van de puntschattingen van de voor placebo en de uitgangssituatie gecorrigeerde QTc-tijd situeerde zich op constante wijze binnen 10 ms op alle meetpunten gedurende 2 dagen na toediening van het geneesmiddel in het onderzoek.

Aangezien de combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride echter een 5-HT₃-receptorantagonist bevat, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen of bij patiënten met (kans op) verlenging van de QT-tijd. Hiertoe behoren patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van verlenging van de QT-tijd, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmie, geleidingsstoornissen en patiënten die antiaritmica of andere geneesmiddelen innemen die tot een verlenging van de QT-tijd of tot elektrolytafwijkingen leiden. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten vóór de toediening worden gecorrigeerd.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden voor de preventie van misselijkheid en braken in de dagen na chemotherapie als er niet kort daarna een volgende toediening van chemotherapie volgt.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van misselijkheid en braken na chemotherapie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn voor deze patiënten.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en die een smalle therapeutische breedte hebben (zie rubriek 4.5).

Chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn

Netupitant is een matige remmer van CYP3A4 en kan de blootstelling aan chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn, zoals docetaxel, verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op een verhoogde toxiciteit van chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn, waaronder irinotecan. Bovendien kan netupitant ook de werkzaamheid beïnvloeden van chemotherapeutica die geactiveerd worden door het CYP3A4-metabolisme.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 24,8 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,24 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Indien gereconstitueerd en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de eindoplossing ongeveer 202 mg natrium per dosis, overeenkomend met 10,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Wanneer fosnetupitant intraveneus wordt toegediend, wordt het snel omgezet in netupitant. Na intraveneuze toediening van fosnetupitant bestaat de kans dat zich interacties voordoen met andere geneesmiddelen met werkzame stoffen die een interactie vertonen met orale netupitant. De volgende informatie was afkomstig van onderzoeken die zijn uitgevoerd met orale netupitant en onderzoeken die zijn uitgevoerd met intraveneuze fosnetupitant.

Bij de mens wordt netupitant hoofdzakelijk geëlimineerd via het levermetabolisme, gemedieerd door CYP3A4, met een marginale renale excretie. Op het dosisniveau van een humane dosis van 300 mg is netupitant een substraat en matige remmer van CYP3A4. Palonosetron wordt uit het lichaam geëlimineerd via renale excretie en metabole routes die via meerdere CYP-enzymen gemedieerd worden. Palonosetron wordt hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. *In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat palonosetron in klinisch relevante concentraties geen remmend of inducerend effect heeft op cytochroom-P450-iso-enzymen.

Interactie tussen orale netupitant en orale palonosetron

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen orale netupitant en orale palonosetron.

Interactie met CYP3A4-substraten

Dexamethason

Gelijktijdige toediening van een eenmalige orale dosis netupitant van 300 mg of eenmalige intraveneuze dosis fosnetupitant van 235 mg met een dexamethason-doseringsschema (20 mg op dag 1, gevolgd door 8 mg tweemaal daags van dag 2 tot dag 4) veroorzaakte een significante verhoging van de blootstelling aan dexamethason die tijds- en dosisafhankelijk was. De AUC_{84-∞} (dag 4) van dexamethason vertoonde een 2,4-voudige verhoging bij gelijktijdige toediening van 300 mg netupitant of 235 mg fosnetupitant. Het farmacokinetisch profiel van netupitant bleef onveranderd bij toediening in combinatie met dexamethason.

Bij gelijktijdige toediening met de combinatie van fosnetupitant en palonosetronhydrochloride moet de dosis orale dexamethason bijgevolg met ongeveer 50 % verlaagd worden (zie rubriek 4.2).

Chemotherapeutica (docetaxel, etoposide, cyclofosfamide)

Bij gelijktijdige toediening met netupitant/palonosetron-capsules steeg de blootstelling aan docetaxel en etoposide met respectievelijk 37 % en 21 %. Met cyclofosfamide werd geen vergelijkbaar effect gezien na gelijktijdige toediening met netupitant.

Orale anticonceptiva

Wanneer netupitant/palonosetron-capsules met een eenmalige, orale dosis van 60 µg ethinylestradiol en 300 µg levonorgestrel werden toegediend, had dit geen significant effect op de AUC van ethinylestradiol en veroorzaakte dit een 1,4-voudige verhoging in de AUC van levonorgestrel. Het is onwaarschijnlijk dat er klinische effecten zullen optreden op de werkzaamheid van hormonale anticonceptie. Er werden geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek van netupitant en palonosetron waargenomen.

Erytromycine en midazolam

Bij gelijktijdige toediening met oraal toegediende netupitant was de blootstelling aan erytromycine en midazolam respectievelijk ongeveer 1,3 maal en 2,4 maal hoger. Deze effecten werden niet als klinisch van belang beschouwd. Het farmacokinetisch profiel van netupitant werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van midazolam of erytromycine. Bij gelijktijdige toediening van deze werkzame stoffen met de combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride moet rekening

worden gehouden met de mogelijke effecten van een verhoogde plasmaspiegel van midazolam of andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (alprazolam, triazolam).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Er zijn meldingen gedaan van het serotoninesyndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram of escitalopram, en SNRI's zoals venlafaxine of duloxetine) (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van Akynzeo

Netupitant wordt hoofdzakelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Daarom kan gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen of induceren, de plasmaspiegel van netupitant beïnvloeden. Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol) moet met voorzichtigheid worden benaderd en gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moet worden vermeden. Bovendien moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die een smalle therapeutische breedte hebben en die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine.

Effect van ketoconazol en rifampicine

Toediening van de CYP3A4-remmer ketoconazol met oraal toegediende netupitant/palonosetron-capsules veroorzaakte een 1,8-voudige verhoging van de AUC van netupitant en een 1,3-voudige verhoging van de C_{max} , vergeleken met de toediening van Akynzeo alleen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol had geen invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Toediening van de CYP3A4-inductor rifampicine met oraal toegediend Akynzeo alleen veroorzaakte een 5,2-voudige verlaging van de AUC van netupitant en een 2,6-voudige verlaging van de C_{max} . Gelijktijdige toediening met rifampicine had geen invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Daarom moet gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol) met voorzichtigheid worden benaderd en gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine) worden vermeden.

Bijkomende interacties

Het is onwaarschijnlijk dat fosnetupitant/palonosetron poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie een interactie vertoont met geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn. Netupitant is geen substraat voor P-gp. Wanneer netupitant werd toegediend op dag 8 van een 12 dagen durend behandelingsschema met digoxine werden er geen veranderingen in de farmacokinetiek van digoxine waargenomen.

Het is onwaarschijnlijk dat fosnetupitant, netupitant en zijn metabolieten het efflux-transporteiwit BCRP remmen, en als dit gebeurt, is dit van gering klinisch belang.

In-vitro-gegevens tonen aan dat fosnetupitant UGT2B7/UGT2B15 remt en dat netupitant UGT2B7 remt. Het belang van dit effect in de klinische omgeving is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer netupitant en fosnetupitant gebruikt worden in combinatie met een oraal substraat van dit enzym (bijv. zidovudine, valproïnezuur, morfine).

In-vitro-gegevens suggereren dat netupitant de efflux van transporteiwit BCRP remt. De klinische relevantie van dit effect is niet vastgesteld.

In-vitro-gegevens tonen aan dat netupitant een P-gp-remmer is. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers heeft netupitant geen invloed op de blootstelling van digoxine, een P-gp-substraat, terwijl het de C_{max} ervan 1,09-voudig [90%-BI: 0,9-1,31] verhoogt. Het is niet uitgesloten dat dit effect meer uitgesproken, en daardoor klinisch relevant, kan zijn bij kankerpatiënten, vooral bij diegenen met een afwijkende nierfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer netupitant gecombineerd wordt met digoxine of met andere P-gp-substraten zoals dabigatran of colchicine.

Farmacodynamische interacties

Akynzeo bevat een 5-HT₃-receptorantagonist, palonosetron, die verlenging van de QT-tijd kan doen toenemen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen, zoals onder andere: levofloxacin, amitriptyline, alfuzosine, azitromycine, arseen-trioxide (zie rubriek 4.4).

Bovendien is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van fosnetupitant/palonosetron met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypokaliëmie veroorzaken, zoals ampicilline, albuterol, terbutaline, furosemide, thiaziden, of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken, zoals bètablokkers, verapamil, diltiazem, digitalis en antiaritmica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen niet zwanger zijn of worden terwijl zij met fosnetupitant/palonosetron poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie behandeld worden. Vóór de behandeling moet bij alle premenopauzale vrouwen een zwangerschapstest worden uitgevoerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap

Fosnetupitant

Er zijn geen gegevens over het gebruik van fosnetupitant of netupitant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogene effecten bij konijnen zonder veiligheidsmarge (zie rubriek 5.3).

Palonosetron

Er zijn geen gegevens over het gebruik van palonosetron bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van palonosetron wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Akynzeo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of palonosetron of netupitant in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Akynzeo mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel en gedurende 1 maand na toediening van de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Fosnetupitant

In dieronderzoek is er geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen.

Palonosetron

In onderzoek met ratten is degeneratie van het epitheel van de zaadbuisjes waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Akynzeo heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien Akynzeo duizeligheid, slaperigheid of vermoeidheid kan veroorzaken, moeten patiënten

het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die vaak met Akynzeo werden gemeld, waren hoofdpijn (3,6 %), constipatie (3,0 %) en vermoeidheid (1,2 %). Geen van deze bijwerkingen was ernstig.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse en frequentie categorie van MedDRA weergegeven.

De volgende conventie werd voor de classificatie van de frequentie gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$),

Zeer zelden ($< 1/10\,000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			Cystitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Neutropenie	Leukopenie
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie
<i>Psychische stoornissen</i>		Insomnia	Acute psychose
			Stemming veranderd
			Slaapstoornis
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Hypo-esthesie
			Somnolentie
<i>Oogaandoeningen</i>			Conjunctivitis
			Wazig zien
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>		Vertigo	Tinnitus

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Hartaandoeningen</i>		Atrioventriculair blok, eerstegraads	Aritmie
		Cardiomyopathie	Atrioventriculair blok, tweedegraads
		Geleidingsstoornis	Bundeltakblok links
		Tachycardie	Bundeltakblok rechts
			Mitralisklepinsufficiëntie
			Myocardiale ischemie
			Ventriculaire extrasystolen
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypertensie	Overmatig blozen
			Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hik	
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Constipatie	Abdominale distensie	Droge mond
		Abdominale pijn	Dysfagie
		Diarree	Oprisping
		Dyspepsie	Hemorroiden
		Flatulentie	Beslag op tong
		Nausea	Braken
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Alopecia	Erytheem
		Urticaria	Pruritus
			Rash
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			Rugpijn
			Pijn in extremiteiten
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vermoeidheid	Asthenie	Het heet hebben
			Niet-cardiale pijn op de borst
			Productsmaak abnormaal
<i>Onderzoeken</i>		Verhoogde levertransaminasen	Verhoogd bilirubine in het bloed
		Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed
		Verhoogd creatinine in het bloed	Verhoogd creatinefosfokinase-MB in het bloed
		Verlengde QT-tijd op electrocardiogram	Verhoogd ureum in het bloed
			Depressie van ST-segment op electrocardiogram
			Abnormaal ST-T-segment op electrocardiogram
			Verhoogd myoglobine in het bloed
			Verhoogde neutrofielentelling
			Verhoogd troponine

Postmarketinggegevens wijzen erop dat het bijwerkingenprofiel doorgaans vergelijkbaar is met het profiel dat is waargenomen in klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Netupitant:

Er zijn geen vaak voorkomende bijwerkingen die aan netupitant, het nieuwe bestanddeel van de vaste combinatie, kunnen worden toegeschreven.

Palonosetron:

Bij gebruik van 0,75 mg palonosetron zijn er gevallen van constipatie met fecale impactie gemeld waarvoor hospitalisatie noodzakelijk was.

Daarnaast zijn ook zwelling van het oog, dyspneu en myalgie gemeld als bijwerkingen van orale palonosetron, maar deze werden niet waargenomen tijdens het ontwikkelen van de combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride. Al deze reacties kwamen soms voor.

Bij gebruik van intraveneuze palonosetron in de postmarketingfase zijn zeer zeldzame gevallen van anafylaxie, anafylactische/anafylactoïde reacties en shock gemeld. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit netelroos, jeuk, angio-oedeem, lage bloeddruk, beklemd gevoel in de keel, beklemd gevoel op de borst, dyspneu, bewustzijnsverlies.

Er zijn met palonosetron alleen gevallen gemeld van het serotoninesyndroom. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit tremor, agitatie, zweten, myoklone bewegingen, hypertonie en koorts.

Het veiligheidsprofiel van Akynzeo 235 mg/0,25 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen met Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Op basis van ervaring met gezonde proefpersonen die werden blootgesteld aan 600 mg orale netupitant in combinatie met 1,50 mg palonosetron, zijn de potentiële acute symptomen van overdosering: hoofdpijn, duizeligheid, constipatie, angst, hartkloppingen, euforische stemming en pijn in de benen. Bij overdosering moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet en moeten een algemene ondersteunende behandeling en monitoring worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werking van netupitant en palonosetron is emesis veroorzaakt door een geneesmiddel mogelijk niet doeltreffend. Er is geen onderzoek naar dialyse uitgevoerd. Door het grote distributievolume van palonosetron en netupitant is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse een doeltreffende behandeling is voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en anti-nauseantica, serotonine(5-HT₃)-antagonisten;
ATC-code: A04AA55

Werkingsmechanisme

Netupitant is een selectieve antagonist van humane substantie-P/neurokinine-1 (NK₁)-receptoren.

Fosnetupitant is de prodrug van netupitant en bij intraveneuze toediening wordt het snel omgezet in netupitant (zie rubriek 5.2).

Palonosetron is een 5-HT₃-receptorantagonist met een sterke bindingsaffiniteit voor deze receptor en weinig of geen affiniteit voor andere receptoren. Chemotherapeutische stoffen veroorzaken misselijkheid en braken door de afgifte van serotonine door de enterochromaffine cellen van de dunne darm te stimuleren. Vervolgens activeert serotonine de 5-HT₃-receptoren op vagale afferenten waardoor de braakreflex ontstaat.

Vertraagde emesis is in verband gebracht met de activering van neurokinine-1 (NK₁)-receptoren uit de tachykinine-familie (uitgebreid voorkomend in het centrale en perifere zenuwstelsel) door substantie-P. Zoals *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek heeft aangetoond, remt netupitant door substantie-P gemedieerde responsen.

Netupitant bleek de bloed-hersenbarrière te passeren met een NK₁-receptorbezetting van 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % en 76,0 % in het striatum respectievelijk 6, 24, 48, 72 en 96 uur na toediening van 300 mg netupitant.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee afzonderlijke hoofdonderzoeken is aangetoond dat orale toediening van Akynzeo in combinatie met dexamethason acute en vertraagde misselijkheid en braken bij hoog en matig emetogene chemotherapie bij kanker voorkomt.

Onderzoek met sterk emetogene chemotherapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC)

In een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek met parallele groepen met 694 patiënten werden de werkzaamheid en veiligheid van eenmalige doses orale netupitant in combinatie met orale palonosetron vergeleken met een eenmalige orale dosis palonosetron bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen op basis van cisplatine (mediane dosis = 75 mg/m²). De werkzaamheid van Akynzeo werd beoordeeld bij 135 patiënten die een eenmalige, orale dosis (netupitant 300 mg en palonosetron 0,5 mg) kregen en bij 136 patiënten die enkel een dosis orale palonosetron van 0,5 mg kregen.

In tabel 2 hieronder worden de behandelingsschema's weergegeven voor de Akynzeo-groep en de 0,5 mg-palonosetron-groep.

Tabel 2: Oraal anti-emetisch behandelingsschema – HEC-onderzoek

Behandelingsschema	Dag 1	Dag 2 tot 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg eenmaal daags
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg tweemaal daags

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het totale responspercentage (CR-percentage) (gedefinieerd als geen emetische episoden, geen noodmedicatie) binnen 120 uur (totale periode) na aanvang van de toediening van de sterk emetogene chemotherapie.

In tabel 3 hieronder wordt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven.

Tabel 3: Percentage patiënten dat chemotherapie met cisplatine kreeg met een respons, volgens behandelingsgroep en -fase

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	p-waarde
Primair eindpunt			
Totale respons			
Totale periode [§]	89,6	76,5	0,004
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Totale respons			
Acute fase [‡]	98,5	89,7	0,007
Vertraagde fase [†]	90,4	80,1	0,018
Geen emesis			
Acute fase	98,5	89,7	0,007
Vertraagde fase	91,9	80,1	0,006
Totale periode	91,1	76,5	0,001
Geen significante misselijkheid			
Acute fase	98,5	93,4	0,050
Vertraagde fase	90,4	80,9	0,004
Totale periode	89,6	79,4	0,021

[‡]Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met cisplatine.

[†]Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na behandeling met cisplatine.

[§]Totale periode: 0 tot 120 uur na behandeling met cisplatine.

Onderzoek met matig emetogene chemotherapie (MEC)

In een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind superioriteitsonderzoek met parallele groepen en werkzame controle werden de werkzaamheid en veiligheid van een eenmalige, orale dosis Akynzeo vergeleken met een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg bij kankerpatiënten die gepland stonden voor toediening van hun eerste cyclus anthracycline en cyclofosfamide voor de behandeling van een solide maligne tumor. Ten tijde van het onderzoek werden chemotherapieschema's op basis van anthracycline en cyclofosfamide als matig emetogeen beschouwd. Volgens recente richtlijnen zijn deze behandelingen echter zeer emetogeen.

Alle patiënten kregen een eenmalige, orale dosis dexamethason.

Tabel 4: Oraal anti-emetisch behandelingsschema – MEC-onderzoek

Behandelingsschema	Dag 1	Dag 2 tot 3
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Geen anti-emetische behandeling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Geen anti-emetische behandeling

Na afloop van de eerste cyclus konden de patiënten ervoor kiezen om deel te nemen aan een uitbreidingsfase van het onderzoek met meerdere cycli, waarin zij dezelfde behandeling zouden krijgen als in de eerste cyclus. Er werd vooraf geen limiet bepaald met betrekking tot het aantal opeenvolgende vervolgcycli per patiënt. In totaal ontvingen 1 450 patiënten (Akynzeo n=725; palonosetron n=725) onderzoeksmedicatie. Van deze patiënten voltooiden 1 438 patiënten (98,8 %)

cyclus 1 en zetten 1 286 patiënten (88,4 %) de behandeling voort in de uitbreidingsfase met meerdere cycli. In totaal voltooiden 907 patiënten (62,3 %) de uitbreidingsfase met meerdere cycli, met maximaal acht behandelingscycli.

In totaal werden 724 patiënten (99,9 %) met cyclofosfamide behandeld. Alle patiënten kregen een aanvullende behandeling met doxorubicine (68,0 %) of epirubicine (32,0 %).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het totale responspercentage in de vertraagde fase, 25-120 uur na aanvang van de toediening van de chemotherapie.

In tabel 5 hieronder wordt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven.

Tabel 5: Percentage patiënten dat chemotherapie met anthracycline en cyclofosfamide kreeg met een respons, volgens behandelingsgroep en -fase – cyclus 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	p-waarde*
Primair eindpunt			
Totale respons			
Vertraagde fase [†]	76,9	69,5	0,001
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Totale respons			
Acute fase [‡]	88,4	85,0	0,047
Totale periode [§]	74,3	66,6	0,001
Geen emesis			
Acute fase	90,9	87,3	0,025
Vertraagde fase	81,8	75,6	0,004
Totale periode	79,8	72,1	< 0,001
Geen significante misselijkheid			
Acute fase	87,3	87,9	N.S.
Vertraagde fase	76,9	71,3	0,014
Totale periode	74,6	69,1	0,020

* p-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd volgens leeftijdscategorie en streek.

[‡]Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide

[†]Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide

[§]Totale periode: 0 tot 120 uur na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide

In de uitbreidingsfase met meerdere cycli ontvingen de patiënten maximaal 7 aanvullende cycli chemotherapie. De anti-emetische werking van Akynzeo bleef behouden tijdens de vervolgcycli bij de patiënten die alle aanvullende cycli ontvingen.

De invloed van misselijkheid en braken op het dagelijkse leven van patiënten werd beoordeeld met behulp van de *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Het percentage patiënten met over het algemeen geen invloed op het dagelijkse leven was 6,3 % hoger (p-waarde = 0,005) in de Akynzeo-groep (78,5 %) dan in de palonosetron-groep (72,1 %).

Veiligheidsonderzoek met meerdere cycli bij patiënten die sterk emetogene chemotherapie of matig emetogene chemotherapie kregen

In een afzonderlijk onderzoek werden in totaal 413 patiënten die initiële en vervolgcycli van chemotherapie hadden gekregen (waaronder behandeling met carboplatine, cisplatine, oxaliplatine en doxorubicine), gerandomiseerd naar Akynzeo (n=309) of naar aprepitant en palonosetron (n=104). De veiligheid en werkzaamheid bleven gedurende alle cycli gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Akynzeo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Netupitant

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de absolute biologische beschikbaarheid van netupitant bij de mens. Op basis van gegevens afkomstig van twee onderzoeken met intraveneuze netupitant is de biologische beschikbaarheid bij de mens naar schatting hoger dan 60 %.

In onderzoek naar eenmalige, orale doses was netupitant tussen 15 minuten en 3 uur na toediening meetbaar in het plasma. De plasmaconcentraties volgden een absorptieproces van de eerste orde en bereikten de C_{max} na ongeveer 5 uur. Bij doseringen van 10 mg tot 300 mg was er een meer dan proportionele verhoging van de C_{max} - en AUC-parameters.

Bij 82 gezonde proefpersonen die een eenmalige, orale dosis netupitant van 300 mg hadden gekregen, bedroeg de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van netupitant 486 ± 268 ng/ml (gemiddelde \pm SD) en bedroeg de mediane tijd tot maximale concentratie (T_{max}) 5,25 uur, terwijl de AUC

15.032 ± 6.858 u.ng/ml bedroeg. In een gepoolde analyse hadden vrouwen een hogere blootstelling aan netupitant vergeleken met mannen; er werd een 1,31-voudige verhoging in de C_{max} , een 1,02-voudige verhoging in de AUC en een 1,36-voudige verhoging in de halfwaardetijd vastgesteld. Na een vetrijke maaltijd vertoonden de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van netupitant respectievelijk een 1,1-voudige en 1,2-voudige verhoging.

Fosnetupitant

Na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo, toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten, aan gezonde proefpersonen en kankerpatiënten bereikte fosnetupitant de C_{max} aan het einde van de infusie met een schijnbare, terminale halfwaardetijd van minder dan 1 uur. Binnen 30 minuten na voltooiing van de infusie daalde de concentratie van fosnetupitant tot minder dan 1 % van de C_{max} . De farmacokinetische parameters van netupitant en palonosetron waren vergelijkbaar met die werden waargenomen na Akynzeo 300 mg/0,5 mg, harde capsules.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters (gemiddelde en CV %) na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, aan gezonde vrijwilligers (GV's) en kankerpatiënten

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron²
C_{max} (ng/ml)	GV's	6.431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patiënten	3.478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max} ¹ (uur)	GV's	0,5 (0,25 - 0,5)	0,5 (0,5 - 0,4)	0,55
	Patiënten	0,5 (0,5 - 0,6)	0,6 (0,5 - 4)	0,6 (0,5 - 6)
AUC (ng*u/ml)	GV's	2.938 (12)	13.854 (21)	35 (33)
	Patiënten	1.401 (46)	15.588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (uur)	GV's	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patiënten	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediaan (min. - max.); ² i.v. bolus bij GV's

De C_{max} en AUC van fosnetupitant waren lager bij patiënten dan bij gezonde proefpersonen, hoewel de systemische blootstellingen aan netupitant vergelijkbaar waren.

Bij gezonde proefpersonen was er een dosisproportionele toename van de systemische blootstelling aan fosnetupitant bij een dosisverhoging van fosnetupitant van 17,6 tot 353 mg.

Palonosetron

Na orale toediening wordt palonosetron goed geabsorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van 97 %. Na een eenmalige, orale dosis met gebufferde oplossing bij gezonde proefpersonen waren de gemiddelde maximale concentratie palonosetron (C_{\max}) en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve ($AUC_{0-\infty}$) dosisproportioneel in het dosisbereik van 3,0 tot 80 mcg/kg. Bij 36 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg hadden gekregen, was de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gemiddelde \pm SD) en was de tijd tot maximale concentratie (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ uur. Bij vrouwelijke proefpersonen ($n=18$) was de gemiddelde AUC 35 % hoger en de gemiddelde C_{\max} 26 % hoger dan bij mannelijke proefpersonen ($n=18$). Bij 12 kankerpatiënten die één uur voor de chemotherapie een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg hadden gekregen, was de C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml en de T_{\max} $5,1 \pm 5,9$ uur. Bij kankerpatiënten was de AUC 30 % hoger dan bij gezonde proefpersonen. Een vetrijke maaltijd had geen invloed op de C_{\max} en AUC van orale palonosetron.

Distributie

Netupitant

Na toediening van een eenmalige, orale dosis van 300 mg aan kankerpatiënten was de dispositie van netupitant gekenmerkt door een twee-compartimentenmodel met een geschatte mediane systemische klaring van 20,5 l/u en een groot distributievolume in het centrale compartiment (486 l). De humane plasma-eiwitbinding van netupitant en zijn twee belangrijkste metabolieten, M1 en M3, bedraagt > 99 % bij concentraties van 10 tot 1.500 ng/ml. De plasma-eiwitbinding van de derde belangrijkste metaboliet, M2, bedraagt > 97 %.

Fosnetupitant

Het gemiddelde \pm SD distributievolume (V_z) van fosnetupitant bij gezonde proefpersonen en bij patiënten bedroeg respectievelijk 124 ± 76 l en 296 ± 535 l. De humane plasma-eiwitbinding van fosnetupitant bedroeg 92 % bij 1 micromolair en 95 % bij 10 micromolair. De vrije fractie varieerde tussen 5 en 8 %.

Palonosetron

Palonosetron heeft een distributievolume van ongeveer $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ongeveer 62 % van palonosetron wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Netupitant

Bij orale doses netupitant van 30 mg en hoger zijn er drie metabolieten in humaan plasma aangetroffen (desmethylderivaat, M1; N-oxiderivaat, M2; en OH-methylderivaat, M3). *In-vitro*-onderzoek naar het metabolisme suggereert dat CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6 en CYP2C9 betrokken zijn bij het metabolisme van netupitant. Na toediening van een eenmalige, orale dosis netupitant van 300 mg varieerden de gemiddelde plasma/plasma-radioactiviteitsratio's van netupitant van 0,13 tot 0,49 gedurende 96 uur na toediening. Deze ratio's waren tijdsafhankelijk waarbij de waarden meer dan 24 uur na toediening geleidelijk afnamen. Dit wijst erop dat netupitant snel gemetaboliseerd wordt. De gemiddelde C_{\max} was ongeveer 11 %, 47 % en 16 % van de 'parent drug' voor respectievelijk M1, M2 en M3. M2 had de laagste AUC ten opzichte van de 'parent drug' (14 %), terwijl de AUC van M1 en M3 respectievelijk ongeveer 29 % en 33 % van de 'parent drug' bedroeg. De metabolieten M1, M2 en M3 bleken alle drie farmacologisch werkzaam te zijn in een farmacodynamisch diermodel, waarbij M3 het krachtigst en M2 het minst werkzaam was.

Fosnetupitant

In vivo wordt fosnetupitant door metabole hydrolyse snel omgezet in netupitant. Bij patiënten die Akynzeo 235 mg/0,25 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, intraveneus toegediend kregen, was de blootstelling aan netupitant 17 maal hoger dan blootstelling aan fosnetupitant, zoals bepaald aan de hand van hun AUC-ratio. De metabolieten M1, M2 en M3 van netupitant werden snel gegenereerd uit het vrijgekomen netupitant. Bij patiënten bedroeg de blootstelling aan de metabolieten M1, M2 en M3 respectievelijk 32 %, 21 % en 28 % van de

blootstelling aan netupitant, zoals bepaald aan de hand van hun AUC-ratio. De mediane t_{\max} voor M1, M2 en M3 bedroeg respectievelijk 12, 2 en 12 uur.

Palonosetron

Palonosetron wordt via verschillende routes geëlimineerd, waarbij ongeveer 50 % gemetaboliseerd wordt tot twee primaire metabolieten: N-oxide-palonosetron en 6-S-hydroxy-palonosetron. Deze metabolieten hebben elk minder dan 1 % van de 5-HT₃-receptorantagonistactiviteit van palonosetron. *In-vitro*-onderzoek naar het metabolisme suggereert dat CYP2D6 en, in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Er is echter geen significant verschil in de klinische farmacokinetische parameters tussen slechte en uitgebreide metaboliseerders van CYP2D6-substraten.

Eliminatie

Netupitant

Na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo aan kankerpatiënten wordt netupitant op een multi-exponentiële wijze uit het lichaam geëlimineerd, met een schijnbare, gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 88 uur.

Renale klaring is geen belangrijke eliminatieroute voor aan netupitant verwante entiteiten. De gemiddelde fractie van een orale dosis netupitant die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden is minder dan 1 %. In totaal werd 3,95 % van de radioactieve dosis in de urine en 70,7 % in de feces aangetroffen.

Ongeveer de helft van de oraal toegediende radioactiviteit als [14C]netupitant werd in de urine en feces aangetroffen binnen 120 uur na toediening. De eliminatie via beide routes was naar schatting voltooid op dag 29-30 na toediening.

Fosnetupitant

Na intraveneuze toediening van Akynzeo 235 mg/0,25 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, daalden de plasmaconcentraties van fosnetupitant volgens een bi-exponentieel profiel. Dertig minuten na het einde van de infusie bedroeg de gemiddelde plasmaconcentratie van fosnetupitant minder dan 1 % van de C_{\max} .

Palonosetron

Na toediening van een eenmalige, orale dosis [14C]palonosetron van 0,75 mg aan zes gezonde proefpersonen werd 85 % tot 93 % van de totale radioactiviteit in de urine en 5 % tot 8 % in de feces uitgescheiden. De hoeveelheid onveranderd palonosetron die in de urine werd uitgescheiden vertegenwoordigde ongeveer 40 % van de toegediende dosis. Bij gezonde proefpersonen die palonosetron-capsules van 0,5 mg hadden gekregen, bedroeg de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van palonosetron 37 ± 12 uur (gemiddelde \pm SD) terwijl bij kankerpatiënten de $t_{1/2}$ 48 ± 19 uur bedroeg. Na een eenmalige dosis intraveneuze palonosetron van ongeveer 0,75 mg bij gezonde proefpersonen bedroeg de totale lichaamsklaring van palonosetron 160 ± 35 ml/u/kg (gemiddelde \pm SD) en bedroeg de renale klaring $66,5 \pm 18,2$ ml/u/kg.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Netupitant

De maximale concentraties en totale blootstelling van netupitant waren hoger bij proefpersonen met een lichte (n=8), matige (n=8) en ernstige (n=2) leverfunctiestoornis ten opzichte van vergelijkbare gezonde proefpersonen, hoewel er een duidelijke individuele variabiliteit was bij zowel proefpersonen met een leverfunctiestoornis als gezonde proefpersonen. De blootstelling aan netupitant (C_{\max} , AUC_{0-t} en $AUC_{0-\infty}$) ten opzichte van vergelijkbare gezonde proefpersonen was respectievelijk 11 %, 28 % en 19 % hoger bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en was respectievelijk 70 %, 88 % en 143 % hoger bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis. Er is dus geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er bestaan slechts beperkte gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore ≥ 9).

Palonosetron

Leverfunctiestoornissen hebben geen significante invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron vergeleken met gezonde proefpersonen. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en de gemiddelde systemische blootstelling aan palonosetron hoger is bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis, is een dosisverlaging niet aangewezen.

Nierfunctiestoornissen

Netupitant

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar netupitant bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In het ADME-onderzoek werd minder dan 5 % van al het aan netupitant verwante materiaal uitgescheiden in de urine en werd minder dan 1 % van de dosis netupitant onveranderd uitgescheiden in de urine. Bijgevolg is elke accumulatie van netupitant of zijn metabolieten na een eenmalige dosis verwaarloosbaar. Bovendien toonde het farmacodynamisch populatieonderzoek geen correlatie tussen de farmacokinetische parameters van netupitant en markers van nierfunctiestoornissen.

Palonosetron

Lichte tot matige nierfunctiestoornissen hebben geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. De totale systemische blootstelling aan intraveneuze palonosetron was ongeveer 28 % hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van gezonde proefpersonen. In een farmacodynamisch populatieonderzoek hadden patiënten met een verminderde creatinineklaring (CL_{CR}) ook een verminderde palonosetronklaring, maar deze vermindering resulteerde niet in een significante verandering van de blootstelling aan palonosetron.

Daarom kan Akynzeo zonder dosisaanpassing toegediend worden aan patiënten met een nierfunctiestoornis.

Noch netupitant noch palonosetron zijn onderzocht bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Palonosetron

Effecten in niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Niet-klinische onderzoeken tonen aan dat palonosetron enkel in zeer hoge concentraties de ionkanalen die betrokken zijn bij de ventriculaire de- en repolarisatie kan blokkeren en de duur van de actiepotentiaal kan verlengen. In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van orale palonosetron bij ratten werd degeneratie van het epitheel van de zaadbuisjes in verband gebracht met palonosetron na behandeling gedurende één maand. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar van dieronderzoek met betrekking tot de placentaire overdracht (zie rubriek 4.6). Palonosetron is niet mutageen. Hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis minstens 15 maal de humane therapeutische blootstelling veroorzaakt) die dagelijks gedurende twee jaar werden toegediend, veroorzaakten een toename in het aantal levertumoren, endocriene neoplasmata (in schildklier, hypofyse, pancreas, bijniervorm) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen. De onderliggende mechanismen zijn niet helemaal duidelijk, maar gezien de hoge doses die werden toegediend en het feit dat het geneesmiddel bij de mens bedoeld is voor eenmalige toediening, worden deze bevindingen niet relevant beschouwd voor klinisch gebruik.

Netupitant en combinatie met palonosetron

Effecten in niet-klinische onderzoeken op basis van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Na herhaalde toediening van netupitant aan ratten en honden is fosfolipidose (schuimmacrofagen) waargenomen. Na de herstelperiode waren deze effecten reversibel of gedeeltelijk reversibel. Het belang van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Niet-klinisch onderzoek toont aan dat netupitant en zijn metabolieten en de combinatie met palonosetron enkel in zeer hoge concentraties de ionkanalen die betrokken zijn bij de ventriculaire de- en repolarisatie kunnen blokkeren en de duur van de actiepotentiaal kunnen verlengen. De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren met netupitant duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, partus of postnatale ontwikkeling. Na dagelijkse toediening van 10 mg/kg/dag netupitant en hogere doses tijdens de organogenese aan konijnen werd een verhoogde incidentie van positionele afwijkingen van ledematen en poten, fusie van sternum en vertebrae en agenesie van een extra longkwab bij de foetus waargenomen. In een pilotonderzoek naar dosisbereik ('dose finding') bij konijnen werden gespleten gehemelte, microftalmie en afakie waargenomen bij vier foetussen uit één worp in de groep die 30 mg/kg/dag kreeg. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit dieronderzoek met netupitant over placentaire overdracht en lactatie. Netupitant is niet mutageen.

Fosnetupitant

Dagelijkse intraveneuze toediening van fosnetupitant aan ratten (als 3 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven) tijdens de periode van organogenese leidde tot vertraagde ossificatie van de pubis. Er zijn geen effecten op de embryofoetale ontwikkeling waargenomen bij dagelijkse toediening van maximaal 13 mg/kg fosnetupitant aan ratten (2 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven). Vanwege de beperkte systemische blootstelling aan fosnetupitant bij drachtige ratten, is het niet mogelijk om op basis van de AUC een vergelijking van de blootstelling aan fosnetupitant tussen ratten en mensen te geven. Bij dagelijkse intraveneuze toediening van fosnetupitant van 6 mg/kg/dag en hoger aan ratten (9 maal de humane AUC voor fosnetupitant en 0,4 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven) werd een toename van resorpties waargenomen tijdens de periode van organogenese. Bij konijnen werden er geen effecten waargenomen bij 3 mg/kg/dag (5,4 maal de humane AUC voor fosnetupitant en 0,4 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven). Dagelijkse intraveneuze toediening van 39 mg/kg fosnetupitant aan ratten (3 maal de AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven) tijdens de organogenese tot en met de lactatie leidde tot een lager lichaamsgewicht bij nakomelingen bij de geboorte tot en met de volwassenwording, en vertraagde fysieke ontwikkeling (loslating van de pinna, opening van de ogen en separatie van het preputium). Deze effecten gingen gepaard met toxiciteit van het moederdier (minder gewichtstoename en voedselconsumptie). Er deden zich geen effecten voor bij de nakomelingen of de moederdieren bij 13 mg/kg/dag (2 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven).

Combinatie van fosnetupitant en palonosetron

Intraveneuze en intra-arteriële toediening aan konijnen: als klinische tekenen werd zeer gering tot licht erytheem waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden er geen veranderingen waargenomen. Paraveneuze toediening (een niet-bedoelde klinische toedieningsweg/verkeerde toepassing) aan ratten: als klinische tekenen werden zeer gering tot licht erytheem en zeer gering oedeem waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden chronische ontsteking (van licht tot matig) en epidermale hyperplasie (van minimaal tot licht) van de dermis gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Dinatriumedetaat (E386)

Natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH)

Zoutzuur (E507) (1 M voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Akynzeo, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, is niet verenigbaar met oplossingen die divalente kationen (bijv. Ca^{2+} , Mg^{2+}), waaronder Hartman-oplossing en Ringer-lactaat-oplossing, bevatten.

Akynzeo, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, mag niet gelijktijdig worden geïnfundeerd of gemengd met andere intraveneuze stoffen, additieven of geneesmiddelen, tenzij de compatibiliteit is aangetoond. Als dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor een daaropvolgende infusie van meerdere verschillende geneesmiddelen, moet de lijn vóór en na infusie van Akynzeo worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing bewaren beneden 25 °C.

Het product moet onmiddellijk na reconstitutie worden verdund. Chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie en verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon van 50 ml met eenmalige dosis, en met rubberen stop van 20 mm en afsluitende aluminium dop van 20 mm.

Verpakking van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Akynzeo moet vóór toediening worden gereconstitueerd en dan verdund.

Akynzeo gereedmaken

Stap 1	Injecteer op aseptische wijze 20 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie in de injectieflacon. Zorg ervoor dat het oplosmiddel langs de wand van de injectieflacon en niet met een krachtige straal aan de injectieflacon wordt toegevoegd om schuimvorming te voorkomen. Zwenk de injectieflacon voorzichtig gedurende 3 minuten. Het poeder moet zijn opgelost voordat de oplossing wordt verdund in de infuuszak.
Stap 2	Maak op aseptische wijze een injectieflacon voor infusie of infuuszak klaar met 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.
Stap 3	Verdunning moet onmiddellijk na reconstitutie (volgens stap 1) plaatsvinden. Trek op aseptische wijze het volledige volume van de gereconstitueerde oplossing op uit de Akynzeo-injectieflacon en breng het over naar de injectieflacon voor infusie of infuuszak die 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie bevat om een totaal volume van 50 ml te verkrijgen.
Stap 4	Keer de injectieflacon of zak voorzichtig om tot volledige oplossing is verkregen.
Stap 5	Inspecteer vóór toediening de verdunde eindoplossing op deeltjes en verkleuring. Gooi de injectieflacon of zak weg als deeltjes en/of verkleuring worden waargenomen.

Akynzeo mag niet worden gereconstitueerd of gemengd met oplossingen waarvan de fysieke en chemische compatibiliteit niet is vastgesteld (zie rubriek 6.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1001/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2015

Datum van laatste verlenging: 9 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 235 mg fosnetupitant (als chloridehydrochloride), wat overeenkomt met 197,5 mg netupitant, en 0,25 mg palonosetron (als hydrochloride).
Elke ml concentraat voor oplossing bevat 11,75 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 9,87 mg netupitant, en 0,0125 mg palonosetron.

Na verdunning bevat 1 ml oplossing 4,7 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 3,95 mg netupitant, en 0,005 mg palonosetron.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 24,4 mg natrium.
Indien verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de eindoplossing ongeveer 202 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Akynzeo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk emetogene chemotherapie op basis van cisplatine bij kanker;
- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 235 mg/0,25 mg (de inhoud van één injectieflacon met concentraat, verdund), toegediend over een periode van 30 minuten als een infuus, met aanvang ongeveer 30 minuten vóór de aanvang van elke cyclus chemotherapie (zie rubriek 6.6).

Aan het einde van de infusie moet de infuuslijn met dezelfde drageroplossing worden doorgespoeld om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel volledig is toegediend.

Bij gelijktijdige toediening met de combinatie van fosnetupitant en palonosetronhydrochloride moet de aanbevolen, orale dosis dexamethason met ongeveer 50 % verlaagd worden (zie rubriek 4.5 en het toedieningsschema op basis van klinisch onderzoek in rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel gebruikt wordt bij patiënten die ouder zijn dan 75 jaar vanwege de lange halfwaardetijd van de werkzame stoffen en de beperkte ervaring bij deze populatie.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht. Voor netupitant is de renale excretie verwaarloosbaar. Lichte tot matige nierfunctiestoornissen hebben geen significant effect op de farmacokinetische parameters van palonosetron. De totale systemische blootstelling aan intraveneuze palonosetron nam met ongeveer 28 % toe bij ernstige nierfunctiestoornissen vergeleken met gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van palonosetron of netupitant is niet onderzocht bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*) die hemodialyse behoeven en er zijn geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit of veiligheid van de combinatie van fosnetupitant en palonosetronhydrochloride bij deze patiënten. Daarom moet het gebruik ervan bij deze patiënten vermeden worden.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (child-pughscore 5-8) is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er bestaan slechts beperkte gegevens bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore ≥ 9). Aangezien het gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis gepaard kan gaan met een verhoogde blootstelling aan netupitant, moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Akynzeo bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet intraveneus worden toegediend. Intraveneuze toediening vindt bij voorkeur plaats via een lopende intraveneuze infusie over een periode van 30 minuten (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Constipatie

Aangezien palonosetron de passagetijd in de dikke darm kan verlengen, moeten patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie of tekenen van subacute darmobstructie na de toediening worden gemonitord (zie rubriek 4.8).

Serotoninesyndroom

Er zijn meldingen gedaan van het serotoninesyndroom bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen of in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)).

Het wordt aanbevolen om patiënten adequaat te observeren op serotoninesyndroomachtige symptomen (zie rubriek 4.8).

Verlenging van de QT-tijd

Er is een ECG-onderzoek uitgevoerd bij gezonde, volwassen, mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met orale netupitant in een dosering van 200 mg of 600 mg toegediend in combinatie met respectievelijk 0,5 mg of 1,5 mg orale palonosetron. Dit onderzoek toonde aan dat er geen klinisch belangrijke effecten waren op de ECG-parameters: de grootste puntschatting van de voor placebo en de uitgangssituatie gecorrigeerde QTc-tijd bedroeg 7,0 ms (eenzijdige, bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet 8,8 ms) en werd 16 uur na de toediening van supratherapeutische doses (600 mg netupitant en 1,5 mg palonosetron) waargenomen. De bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet van de puntschattingen van de voor placebo en de uitgangssituatie gecorrigeerde QTc-tijd situeerde zich op constante wijze binnen 10 ms op alle meetpunten gedurende 2 dagen na toediening van het geneesmiddel in het onderzoek.

Aangezien de combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride echter een 5-HT₃-receptorantagonist bevat, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen of bij patiënten met (kans op) verlenging van de QT-tijd. Hiertoe behoren patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van verlenging van de QT-tijd, elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmie, geleidingsstoornissen en patiënten die antiaritmica of andere geneesmiddelen innemen die tot een verlenging van de QT-tijd of tot elektrolytafwijkingen leiden. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten vóór de toediening worden gecorrigeerd.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden voor de preventie van misselijkheid en braken in de dagen na chemotherapie als er niet kort daarna een volgende toediening van chemotherapie volgt.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van misselijkheid en braken na chemotherapie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn voor deze patiënten.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en die een smalle therapeutische breedte hebben (zie rubriek 4.5).

Chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn

Netupitant is een matige remmer van CYP3A4 en kan de blootstelling aan chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn, zoals docetaxel, verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op een verhoogde toxiciteit van chemotherapeutica die substraten van CYP3A4 zijn, waaronder irinotecan. Bovendien kan netupitant ook de werkzaamheid beïnvloeden van chemotherapeutica die geactiveerd worden door het CYP3A4-metabolisme.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 24,4 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,22 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Indien verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de eindoplossing ongeveer 202 mg natrium per dosis, overeenkomend met 10,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Wanneer fosnetupitant intraveneus wordt toegediend, wordt het snel omgezet in netupitant. Na intraveneuze toediening van fosnetupitant bestaat de kans dat zich interacties voordoen met andere geneesmiddelen met werkzame stoffen die een interactie vertonen met orale netupitant. De volgende informatie was afkomstig van onderzoeken die zijn uitgevoerd met orale netupitant en onderzoeken die zijn uitgevoerd met intraveneuze fosnetupitant.

Bij de mens wordt netupitant hoofdzakelijk geëlimineerd via het levermetabolisme, gemedieerd door CYP3A4, met een marginale renale excretie. Op het dosisniveau van een humane dosis van 300 mg is netupitant een substraat en matige remmer van CYP3A4. Palonosetron wordt uit het lichaam geëlimineerd via renale excretie en metabole routes die via meerdere CYP-enzymen gemedieerd worden. Palonosetron wordt hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd, met een geringe bijdrage van CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen. *In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat palonosetron in klinisch relevante concentraties geen remmend of inducerend effect heeft op cytochroom-P450-iso-enzymen.

Interactie tussen orale netupitant en orale palonosetron

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen orale netupitant en orale palonosetron.

Interactie met CYP3A4-substraten

Dexamethason

Gelijktijdige toediening van een eenmalige orale dosis netupitant van 300 mg of eenmalige intraveneuze dosis fosnetupitant van 235 mg met een dexamethason-doseringsschema (20 mg op dag 1, gevolgd door 8 mg tweemaal daags van dag 2 tot dag 4) veroorzaakte een significante verhoging van de blootstelling aan dexamethason die tijds- en dosisafhankelijk was. De AUC_{84-∞} (dag 4) van dexamethason vertoonde een 2,4-voudige verhoging bij gelijktijdige toediening van 300 mg netupitant of 235 mg fosnetupitant. Het farmacokinetisch profiel van netupitant bleef onveranderd bij toediening in combinatie met dexamethason.

Bij gelijktijdige toediening met de combinatie van fosnetupitant en palonosetronhydrochloride moet de dosis orale dexamethason bijgevolg met ongeveer 50 % verlaagd worden (zie rubriek 4.2).

Chemotherapeutica (docetaxel, etoposide, cyclofosfamide)

Bij gelijktijdige toediening met netupitant/palonosetron-capsules steeg de blootstelling aan docetaxel en etoposide met respectievelijk 37 % en 21 %. Met cyclofosfamide werd geen vergelijkbaar effect gezien na gelijktijdige toediening met netupitant.

Orale anticonceptiva

Wanneer netupitant/palonosetron-capsules met een eenmalige, orale dosis van 60 µg ethinylestradiol en 300 µg levonorgestrel werden toegediend, had dit geen significant effect op de AUC van ethinylestradiol en veroorzaakte dit een 1,4-voudige verhoging in de AUC van levonorgestrel. Het is onwaarschijnlijk dat er klinische effecten zullen optreden op de werkzaamheid van hormonale anticonceptie. Er werden geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek van netupitant en palonosetron waargenomen.

Erytromycine en midazolam

Bij gelijktijdige toediening met oraal toegediende netupitant was de blootstelling aan erytromycine en midazolam respectievelijk ongeveer 1,3 maal en 2,4 maal hoger. Deze effecten werden niet als klinisch van belang beschouwd. Het farmacokinetisch profiel van netupitant werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van midazolam of erytromycine. Bij gelijktijdige toediening van deze werkzame stoffen met de combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride moet rekening

worden gehouden met de mogelijke effecten van een verhoogde plasmaspiegel van midazolam of andere benzodiazepines die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (alprazolam, triazolam).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Er zijn meldingen gedaan van het serotoninesyndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram of escitalopram, en SNRI's zoals venlafaxine of duloxetine) (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van Akynzeo

Netupitant wordt hoofdzakelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Daarom kan gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen of induceren, de plasmaspiegel van netupitant beïnvloeden. Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol) moet met voorzichtigheid worden benaderd en gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moet worden vermeden. Bovendien moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die een smalle therapeutische breedte hebben en die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine.

Effect van ketoconazol en rifampicine

Toediening van de CYP3A4-remmer ketoconazol met oraal toegediende netupitant/palonosetron-capsules veroorzaakte een 1,8-voudige verhoging van de AUC van netupitant en een 1,3-voudige verhoging van de C_{max} , vergeleken met de toediening van Akynzeo alleen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol had geen invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Toediening van de CYP3A4-inductor rifampicine met oraal toegediend Akynzeo alleen veroorzaakte een 5,2-voudige verlaging van de AUC van netupitant en een 2,6-voudige verlaging van de C_{max} . Gelijktijdige toediening met rifampicine had geen invloed op de farmacokinetiek van palonosetron. Daarom moet gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol) met voorzichtigheid worden benaderd en gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine) worden vermeden.

Bijkomende interacties

Het is onwaarschijnlijk dat fosnetupitant/palonosetron-concentraat voor oplossing voor infusie een interactie vertoont met geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn. Netupitant is geen substraat voor P-gp. Wanneer netupitant werd toegediend op dag 8 van een 12 dagen durend behandelingsschema met digoxine werden er geen veranderingen in de farmacokinetiek van digoxine waargenomen. Het is onwaarschijnlijk dat fosnetupitant, netupitant en zijn metabolieten het efflux-transporteiwit BCRP remmen, en als dit gebeurt, is dit van gering klinisch belang.

In-vitro-gegevens tonen aan dat fosnetupitant UGT2B7/UGT2B15 remt en dat netupitant UGT2B7 remt. Het belang van dit effect in de klinische omgeving is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer netupitant en fosnetupitant gebruikt worden in combinatie met een oraal substraat van dit enzym (bijv. zidovudine, valproïnezuur, morfine).

In-vitro-gegevens suggereren dat netupitant de efflux van transporteiwit BCRP remt. De klinische relevantie van dit effect is niet vastgesteld.

In-vitro-gegevens tonen aan dat netupitant een P-gp-remmer is. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers heeft netupitant geen invloed op de blootstelling van digoxine, een P-gp-substraat, terwijl het de C_{max} ervan 1,09-voudig [90%-BI: 0,9-1,31] verhoogt. Het is niet uitgesloten dat dit effect meer uitgesproken, en daardoor klinisch relevant, kan zijn bij kankerpatiënten, vooral bij diegenen met een afwijkende nierfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer netupitant gecombineerd wordt met digoxine of met andere P-gp-substraten zoals dabigatran of colchicine.

Farmacodynamische interacties

Akynzeo bevat een 5-HT₃-receptorantagonist, palonosetron, die verlenging van de QT-tijd kan doen toenemen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen, zoals onder andere: levofloxacin, amitriptyline, alfuzosine, azitromycine, arseen-trioxide (zie rubriek 4.4).

Bovendien is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van fosnetupitant/palonosetron met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypokaliëmie veroorzaken, zoals ampicilline, albuterol, terbutaline, furosemide, thiaziden, of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken, zoals bètablokkers, verapamil, diltiazem, digitalis en antiaritmica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen niet zwanger zijn of worden terwijl zij met fosnetupitant/palonosetron-concentraat voor oplossing voor infusie behandeld worden. Vóór de behandeling moet bij alle premenopauzale vrouwen een zwangerschapstest worden uitgevoerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap

Fosnetupitant

Er zijn geen gegevens over het gebruik van fosnetupitant of netupitant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogene effecten bij konijnen zonder veiligheidsmarge (zie rubriek 5.3).

Palonosetron

Er zijn geen gegevens over het gebruik van palonosetron bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van palonosetron wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Akynzeo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of palonosetron of netupitant in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Akynzeo mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel en gedurende 1 maand na toediening van de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Fosnetupitant

In dieronderzoek is er geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen.

Palonosetron

In onderzoek met ratten is degeneratie van het epitheel van de zaadbuisjes waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Akynzeo heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien Akynzeo duizeligheid, slaperigheid of vermoeidheid kan veroorzaken, moeten patiënten

het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die vaak met Akynzeo werden gemeld, waren hoofdpijn (3,6 %), constipatie (3,0 %) en vermoeidheid (1,2 %). Geen van deze bijwerkingen was ernstig.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie van MedDRA weergegeven.

De volgende conventie werd voor de classificatie van de frequentie gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Zeer zelden ($< 1/10\ 000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			Cystitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Neutropenie	Leukopenie
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Verminderde eetlust	Hypokaliëmie
<i>Psychische stoornissen</i>		Insomnia	Acute psychose
			Stemming veranderd
			Slaapstoornis
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Hypo-esthesie
			Somnolentie
<i>Oogaandoeningen</i>			Conjunctivitis
			Wazig zien
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>		Vertigo	Tinnitus

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Hartaandoeningen</i>		Atrioventriculair blok, eerstegraads	Aritmie
		Cardiomyopathie	Atrioventriculair blok, tweedegraads
		Geleidingsstoornis	Bundeltakblok links
		Tachycardie	Bundeltakblok rechts
			Mitralisklepinsufficiëntie
			Myocardiale ischemie
			Ventriculaire extrasystolen
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypertensie	Overmatig blozen
			Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hik	
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Constipatie	Abdominale distensie	Droge mond
		Abdominale pijn	Dysfagie
		Diarree	Oprisping
		Dyspepsie	Hemorroiden
		Flatulentie	Beslag op tong
		Nausea	Braken
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Alopecia	Erytheem
		Urticaria	Pruritus
			Rash
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			Rugpijn
			Pijn in extremiteiten
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vermoeidheid	Asthenie	Het heet hebben
			Niet-cardiale pijn op de borst
			Productsmaak abnormaal
<i>Onderzoeken</i>		Verhoogde levertransaminasen	Verhoogd bilirubine in het bloed
		Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed
		Verhoogd creatinine in het bloed	Verhoogd creatinefosfokinase-MB in het bloed
		Verlengde QT-tijd op electrocardiogram	Verhoogd ureum in het bloed
			Depressie van ST-segment op electrocardiogram
			Abnormaal ST-T-segment op electrocardiogram
			Verhoogd myoglobine in het bloed
			Verhoogde neutrofielentelling
			Verhoogd troponine

Postmarketinggegevens wijzen erop dat het bijwerkingenprofiel doorgaans vergelijkbaar is met het profiel dat is waargenomen in klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Netupitant:

Er zijn geen vaak voorkomende bijwerkingen die aan netupitant, het nieuwe bestanddeel van de vaste combinatie, kunnen worden toegeschreven.

Palonosetron:

Bij gebruik van 0,75 mg palonosetron zijn er gevallen van constipatie met fecale impactie gemeld waarvoor hospitalisatie noodzakelijk was.

Daarnaast zijn ook zwelling van het oog, dyspneu en myalgie gemeld als bijwerkingen van orale palonosetron, maar deze werden niet waargenomen tijdens het ontwikkelen van de combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride. Al deze reacties kwamen soms voor.

Bij gebruik van intraveneuze palonosetron in de postmarketingfase zijn zeer zeldzame gevallen van anafylaxie, anafylactische/anafylactoïde reacties en shock gemeld. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit netelroos, jeuk, angio-oedeem, lage bloeddruk, beklemd gevoel in de keel, beklemd gevoel op de borst, dyspneu, bewustzijnsverlies.

Er zijn met palonosetron alleen gevallen gemeld van het serotoninesyndroom. De tekenen kunnen onder meer bestaan uit tremor, agitatie, zweten, myoklonie bewegingen, hypertonie en koorts.

Het veiligheidsprofiel van Akynzeo 235 mg/0,25 mg, concentraat voor oplossing voor infusie, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen met Akynzeo 300 mg/0,5 mg, harde capsules.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Op basis van ervaring met gezonde proefpersonen die werden blootgesteld aan 600 mg orale netupitant in combinatie met 1,50 mg palonosetron, zijn de potentiële acute symptomen van overdosering: hoofdpijn, duizeligheid, constipatie, angst, hartkloppingen, euforische stemming en pijn in de benen. Bij overdosering moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet en moeten een algemene ondersteunende behandeling en monitoring worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werking van netupitant en palonosetron is emesis veroorzaakt door een geneesmiddel mogelijk niet doeltreffend. Er is geen onderzoek naar dialyse uitgevoerd. Door het grote distributievolume van palonosetron en netupitant is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse een doeltreffende behandeling is voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en anti-nauseantica, serotonine(5-HT₃)-antagonisten; ATC-code: A04AA55

Werkingsmechanisme

Netupitant is een selectieve antagonist van humane substantie-P/neurokinine-1 (NK₁)-receptoren.

Fosnetupitant is de prodrug van netupitant en bij intraveneuze toediening wordt het snel omgezet in netupitant (zie rubriek 5.2).

Palonosetron is een 5-HT₃-receptorantagonist met een sterke bindingsaffiniteit voor deze receptor en weinig of geen affiniteit voor andere receptoren. Chemotherapeutische stoffen veroorzaken misselijkheid en braken door de afgifte van serotonine door de enterochromaffiene cellen van de dunne darm te stimuleren. Vervolgens activeert serotonine de 5-HT₃-receptoren op vagale afferenten waardoor de braakreflex ontstaat.

Vertraagde emesis is in verband gebracht met de activering van neurokinine-1 (NK₁)-receptoren uit de tachykinine-familie (uitgebreid voorkomend in het centrale en perifere zenuwstelsel) door substantie-P. Zoals *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek heeft aangetoond, remt netupitant door substantie-P gemedieerde responsen.

Netupitant bleek de bloed-hersenbarrière te passeren met een NK₁-receptorbezetting van 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % en 76,0 % in het striatum respectievelijk 6, 24, 48, 72 en 96 uur na toediening van 300 mg netupitant.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee afzonderlijke hoofdonderzoeken is aangetoond dat orale toediening van Akynzeo in combinatie met dexamethason acute en vertraagde misselijkheid en braken bij hoog en matig emetogene chemotherapie bij kanker voorkomt.

Onderzoek met sterk emetogene chemotherapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC)

In een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek met parallele groepen met 694 patiënten werden de werkzaamheid en veiligheid van eenmalige doses orale netupitant in combinatie met orale palonosetron vergeleken met een eenmalige orale dosis palonosetron bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen op basis van cisplatine (mediane dosis = 75 mg/m²). De werkzaamheid van Akynzeo werd beoordeeld bij 135 patiënten die een eenmalige, orale dosis (netupitant 300 mg en palonosetron 0,5 mg) kregen en bij 136 patiënten die enkel een dosis orale palonosetron van 0,5 mg kregen.

In tabel 2 hieronder worden de behandelingsschema's weergegeven voor de Akynzeo-groep en de 0,5 mg-palonosetron-groep.

Tabel 2: Oraal anti-emetisch behandelingsschema – HEC-onderzoek

Behandelingsschema	Dag 1	Dag 2 tot 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg eenmaal daags
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg tweemaal daags

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het totale responspercentage (CR-percentages) (gedefinieerd als geen emetische episoden, geen noodmedicatie) binnen 120 uur (totale periode) na aanvang van de toediening van de sterk emetogene chemotherapie.

In tabel 3 hieronder wordt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven.

Tabel 3: Percentage patiënten dat chemotherapie met cisplatine kreeg met een respons, volgens behandelingsgroep en -fase

	Akynzeo N=135 %	Palonosetron 0,5 mg N=136 %	p-waarde
Primair eindpunt			
Totale respons			
Totale periode [§]	89,6	76,5	0,004
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Totale respons			
Acute fase [‡]	98,5	89,7	0,007
Vertraagde fase [†]	90,4	80,1	0,018
Geen emesis			
Acute fase	98,5	89,7	0,007
Vertraagde fase	91,9	80,1	0,006
Totale periode	91,1	76,5	0,001
Geen significante misselijkheid			
Acute fase	98,5	93,4	0,050
Vertraagde fase	90,4	80,9	0,004
Totale periode	89,6	79,4	0,021

[‡]Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met cisplatine.

[†]Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na behandeling met cisplatine.

[§]Totale periode: 0 tot 120 uur na behandeling met cisplatine.

Onderzoek met matig emetogene chemotherapie (MEC)

In een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind superioriteitsonderzoek met parallele groepen en werkzame controle werden de werkzaamheid en veiligheid van een eenmalige, orale dosis Akynzeo vergeleken met een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg bij kankerpatiënten die gepland stonden voor toediening van hun eerste cyclus anthracycline en cyclofosfamide voor de behandeling van een solide maligne tumor. Ten tijde van het onderzoek werden chemotherapieschema's op basis van anthracycline en cyclofosfamide als matig emetogeen beschouwd. Volgens recente richtlijnen zijn deze behandelingen echter zeer emetogeen.

Alle patiënten kregen een eenmalige, orale dosis dexamethason.

Tabel 4: Oraal anti-emetisch behandelingsschema – MEC-onderzoek

Behandelingsschema	Dag 1	Dag 2 tot 3
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Geen anti-emetische behandeling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Geen anti-emetische behandeling

Na afloop van de eerste cyclus konden de patiënten ervoor kiezen om deel te nemen aan een uitbreidingsfase van het onderzoek met meerdere cycli, waarin zij dezelfde behandeling zouden krijgen als in de eerste cyclus. Er werd vooraf geen limiet bepaald met betrekking tot het aantal opeenvolgende vervolgcycli per patiënt. In totaal ontvingen 1 450 patiënten (Akynzeo n=725; palonosetron n=725) onderzoeksmedicatie. Van deze patiënten voltooiden 1 438 patiënten (98,8 %)

cyclus 1 en zetten 1 286 patiënten (88,4 %) de behandeling voort in de uitbreidingsfase met meerdere cycli. In totaal voltooiden 907 patiënten (62,3 %) de uitbreidingsfase met meerdere cycli, met maximaal acht behandelingscycli.

In totaal werden 724 patiënten (99,9 %) met cyclofosfamide behandeld. Alle patiënten kregen een aanvullende behandeling met doxorubicine (68,0 %) of epirubicine (32,0 %).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het totale responspercentage in de vertraagde fase, 25-120 uur na aanvang van de toediening van de chemotherapie.

In tabel 5 hieronder wordt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven.

Tabel 5: Percentage patiënten dat chemotherapie met anthracycline en cyclofosfamide kreeg met een respons, volgens behandelingsgroep en -fase – cyclus 1

	Akynzeo N=724 %	Palonosetron 0,5 mg N=725 %	p-waarde*
Primair eindpunt			
Totale respons			
Vertraagde fase [†]	76,9	69,5	0,001
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Totale respons			
Acute fase [‡]	88,4	85,0	0,047
Totale periode [§]	74,3	66,6	0,001
Geen emesis			
Acute fase	90,9	87,3	0,025
Vertraagde fase	81,8	75,6	0,004
Totale periode	79,8	72,1	< 0,001
Geen significante misselijkheid			
Acute fase	87,3	87,9	N.S.
Vertraagde fase	76,9	71,3	0,014
Totale periode	74,6	69,1	0,020

* p-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd volgens leeftijdscategorie en streek.

[‡]Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide

[†]Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide

[§]Totale periode: 0 tot 120 uur na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide

In de uitbreidingsfase met meerdere cycli ontvingen de patiënten maximaal 7 aanvullende cycli chemotherapie. De anti-emetische werking van Akynzeo bleef behouden tijdens de vervolgcycli bij de patiënten die alle aanvullende cycli ontvingen.

De invloed van misselijkheid en braken op het dagelijkse leven van patiënten werd beoordeeld met behulp van de *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Het percentage patiënten met over het algemeen geen invloed op het dagelijkse leven was 6,3 % hoger (p-waarde = 0,005) in de Akynzeo-groep (78,5 %) dan in de palonosetron-groep (72,1 %).

Veiligheidsonderzoek met meerdere cycli bij patiënten die sterk emetogene chemotherapie of matig emetogene chemotherapie kregen

In een afzonderlijk onderzoek werden in totaal 413 patiënten die initiële en vervolgcycli van chemotherapie hadden gekregen (waaronder behandeling met carboplatine, cisplatine, oxaliplatine en doxorubicine), gerandomiseerd naar Akynzeo (n=309) of naar aprepitant en palonosetron (n=104). De veiligheid en werkzaamheid bleven gedurende alle cycli gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Akynzeo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Netupitant

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de absolute biologische beschikbaarheid van netupitant bij de mens. Op basis van gegevens afkomstig van twee onderzoeken met intraveneuze netupitant is de biologische beschikbaarheid bij de mens naar schatting hoger dan 60 %.

In onderzoek naar eenmalige, orale doses was netupitant tussen 15 minuten en 3 uur na toediening meetbaar in het plasma. De plasmaconcentraties volgden een absorptieproces van de eerste orde en bereikten de C_{\max} na ongeveer 5 uur. Bij doseringen van 10 mg tot 300 mg was er een meer dan proportionele verhoging van de C_{\max} - en AUC-parameters.

Bij 82 gezonde proefpersonen die een eenmalige, orale dosis netupitant van 300 mg hadden gekregen, bedroeg de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) van netupitant 486 ± 268 ng/ml (gemiddelde \pm SD) en bedroeg de mediane tijd tot maximale concentratie (T_{\max}) 5,25 uur, terwijl de AUC

15.032 ± 6.858 u.ng/ml bedroeg. In een gepoolde analyse hadden vrouwen een hogere blootstelling aan netupitant vergeleken met mannen; er werd een 1,31-voudige verhoging in de C_{\max} , een 1,02-voudige verhoging in de AUC en een 1,36-voudige verhoging in de halfwaardetijd vastgesteld.

Na een vetrijke maaltijd vertoonden de $AUC_{0-\infty}$ en C_{\max} van netupitant respectievelijk een 1,1-voudige en 1,2-voudige verhoging.

Fosnetupitant

Na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo, toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten, aan gezonde proefpersonen en kankerpatiënten bereikte fosnetupitant de C_{\max} aan het einde van de infusie met een schijnbare, terminale halfwaardetijd van minder dan 1 uur. Binnen 30 minuten na voltooiing van de infusie daalde de concentratie van fosnetupitant tot minder dan 1 % van de C_{\max} . De farmacokinetische parameters van netupitant en palonosetron waren vergelijkbaar met die werden waargenomen na Akynzeo 300 mg/0,5 mg, harde capsules.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters (gemiddelde en CV %) na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo, concentraat voor oplossing voor infusie, aan gezonde vrijwilligers (GV's) en kankerpatiënten

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron ²
C_{\max} (ng/ml)	GV's	6.431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patiënten	3.478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{\max} ¹ (uur)	GV's	0,5 (0,25 - 0,5)	0,5 (0,5 - 0,4)	0,55
	Patiënten	0,5 (0,5 - 0,6)	0,6 (0,5 - 4)	0,6 (0,5 - 6)
AUC (ng*u/ml)	GV's	2.938 (12)	13.854 (21)	35 (33)
	Patiënten	1.401 (46)	15.588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (uur)	GV's	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patiënten	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediaan (min. - max.); ² i.v. bolus bij GV's

De C_{\max} en AUC van fosnetupitant waren lager bij patiënten dan bij gezonde proefpersonen, hoewel de systemische blootstellingen aan netupitant vergelijkbaar waren.

Bij gezonde proefpersonen was er een dosisproportionele toename van de systemische blootstelling aan fosnetupitant bij een dosisverhoging van fosnetupitant van 17,6 tot 353 mg.

Palonosetron

Na orale toediening wordt palonosetron goed geabsorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van 97 %. Na een eenmalige, orale dosis met gebufferde oplossing bij gezonde proefpersonen waren de gemiddelde maximale concentratie palonosetron (C_{\max}) en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve ($AUC_{0-\infty}$) dosisproportioneel in het dosisbereik van 3,0 tot 80 mcg/kg. Bij 36 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg hadden gekregen, was de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gemiddelde \pm SD) en was de tijd tot maximale concentratie (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ uur. Bij vrouwelijke proefpersonen ($n=18$) was de gemiddelde AUC 35 % hoger en de gemiddelde C_{\max} 26 % hoger dan bij mannelijke proefpersonen ($n=18$). Bij 12 kankerpatiënten die één uur voor de chemotherapie een eenmalige, orale dosis palonosetron van 0,5 mg hadden gekregen, was de C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml en de T_{\max} $5,1 \pm 5,9$ uur. Bij kankerpatiënten was de AUC 30 % hoger dan bij gezonde proefpersonen. Een vetrijke maaltijd had geen invloed op de C_{\max} en AUC van orale palonosetron.

Distributie

Netupitant

Na toediening van een eenmalige, orale dosis van 300 mg aan kankerpatiënten was de dispositie van netupitant gekenmerkt door een twee-compartimentenmodel met een geschatte mediane systemische klaring van 20,5 l/u en een groot distributievolume in het centrale compartiment (486 l). De humane plasma-eiwitbinding van netupitant en zijn twee belangrijkste metabolieten, M1 en M3, bedraagt > 99 % bij concentraties van 10 tot 1.500 ng/ml. De plasma-eiwitbinding van de derde belangrijkste metaboliet, M2, bedraagt > 97 %.

Fosnetupitant

Het gemiddelde \pm SD distributievolume (V_z) van fosnetupitant bij gezonde proefpersonen en bij patiënten bedroeg respectievelijk 124 ± 76 l en 296 ± 535 l. De humane plasma-eiwitbinding van fosnetupitant bedroeg 92 % bij 1 micromolair en 95 % bij 10 micromolair. De vrije fractie varieerde tussen 5 en 8 %.

Palonosetron

Palonosetron heeft een distributievolume van ongeveer $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ongeveer 62 % van palonosetron wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Netupitant

Bij orale doses netupitant van 30 mg en hoger zijn er drie metabolieten in humaan plasma aangetroffen (desmethylderivaat, M1; N-oxiderivaat, M2; en OH-methylderivaat, M3). *In-vitro*-onderzoek naar het metabolisme suggereert dat CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6 en CYP2C9 betrokken zijn bij het metabolisme van netupitant. Na toediening van een eenmalige, orale dosis netupitant van 300 mg varieerden de gemiddelde plasma/plasma-radioactiviteitsratio's van netupitant van 0,13 tot 0,49 gedurende 96 uur na toediening. Deze ratio's waren tijdsafhankelijk waarbij de waarden meer dan 24 uur na toediening geleidelijk afnamen. Dit wijst erop dat netupitant snel gemetaboliseerd wordt. De gemiddelde C_{\max} was ongeveer 11 %, 47 % en 16 % van de 'parent drug' voor respectievelijk M1, M2 en M3. M2 had de laagste AUC ten opzichte van de 'parent drug' (14 %), terwijl de AUC van M1 en M3 respectievelijk ongeveer 29 % en 33 % van de 'parent drug' bedroeg. De metabolieten M1, M2 en M3 bleken alle drie farmacologisch werkzaam te zijn in een farmacodynamisch diermodel, waarbij M3 het krachtigst en M2 het minst werkzaam was.

Fosnetupitant

In vivo wordt fosnetupitant door metabole hydrolyse snel omgezet in netupitant. Bij patiënten die Akynzeo 235 mg/0,25 mg, concentraat voor oplossing voor infusie, intraveneus toegediend kregen, was de blootstelling aan netupitant 17 maal hoger dan blootstelling aan fosnetupitant, zoals bepaald aan de hand van hun AUC-ratio. De metabolieten M1, M2 en M3 van netupitant werden snel gegenereerd uit het vrijgekomen netupitant. Bij patiënten bedroeg de blootstelling aan de metabolieten M1, M2 en M3 respectievelijk 32 %, 21 % en 28 % van de blootstelling aan netupitant, zoals bepaald

aan de hand van hun AUC-ratio. De mediane t_{\max} voor M1, M2 en M3 bedroeg respectievelijk 12, 2 en 12 uur.

Palonosetron

Palonosetron wordt via verschillende routes geëlimineerd, waarbij ongeveer 50 % gemetaboliseerd wordt tot twee primaire metabolieten: N-oxide-palonosetron en 6-S-hydroxy-palonosetron. Deze metabolieten hebben elk minder dan 1 % van de 5-HT₃-receptorantagonistactiviteit van palonosetron. *In-vitro*-onderzoek naar het metabolisme suggereert dat CYP2D6 en, in mindere mate, CYP3A4 en CYP1A2 betrokken zijn bij het metabolisme van palonosetron. Er is echter geen significant verschil in de klinische farmacokinetische parameters tussen slechte en uitgebreide metaboliseerders van CYP2D6-substraten.

Eliminatie

Netupitant

Na toediening van een eenmalige dosis Akynzeo aan kankerpatiënten wordt netupitant op een multi-exponentiële wijze uit het lichaam geëlimineerd, met een schijnbare, gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 88 uur.

Renale klaring is geen belangrijke eliminatieroute voor aan netupitant verwante entiteiten. De gemiddelde fractie van een orale dosis netupitant die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden is minder dan 1 %. In totaal werd 3,95 % van de radioactieve dosis in de urine en 70,7 % in de feces aangetroffen.

Ongeveer de helft van de oraal toegediende radioactiviteit als [14C]netupitant werd in de urine en feces aangetroffen binnen 120 uur na toediening. De eliminatie via beide routes was naar schatting voltooid op dag 29-30 na toediening.

Fosnetupitant

Na intraveneuze toediening van Akynzeo 235 mg/0,25 mg, concentraat voor oplossing voor infusie, daalden de plasmaconcentraties van fosnetupitant volgens een bi-exponentieel profiel. Dertig minuten na het einde van de infusie bedroeg de gemiddelde plasmaconcentratie van fosnetupitant minder dan 1 % van de C_{\max} .

Palonosetron

Na toediening van een eenmalige, orale dosis [14C]palonosetron van 0,75 mg aan zes gezonde proefpersonen werd 85 % tot 93 % van de totale radioactiviteit in de urine en 5 % tot 8 % in de feces uitgescheiden. De hoeveelheid onveranderd palonosetron die in de urine werd uitgescheiden vertegenwoordigde ongeveer 40 % van de toegediende dosis. Bij gezonde proefpersonen die palonosetron-capsules van 0,5 mg hadden gekregen, bedroeg de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van palonosetron 37 ± 12 uur (gemiddelde \pm SD) terwijl bij kankerpatiënten de $t_{1/2}$ 48 ± 19 uur bedroeg. Na een eenmalige dosis intraveneuze palonosetron van ongeveer 0,75 mg bij gezonde proefpersonen bedroeg de totale lichaamsklaring van palonosetron 160 ± 35 ml/u/kg (gemiddelde \pm SD) en bedroeg de renale klaring $66,5 \pm 18,2$ ml/u/kg.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Netupitant

De maximale concentraties en totale blootstelling van netupitant waren hoger bij proefpersonen met een lichte (n=8), matige (n=8) en ernstige (n=2) leverfunctiestoornis ten opzichte van vergelijkbare gezonde proefpersonen, hoewel er een duidelijke individuele variabiliteit was bij zowel proefpersonen met een leverfunctiestoornis als gezonde proefpersonen. De blootstelling aan netupitant (C_{\max} , AUC_{0-t} en $AUC_{0-\infty}$) ten opzichte van vergelijkbare gezonde proefpersonen was respectievelijk 11 %, 28 % en 19 % hoger bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en was respectievelijk 70 %, 88 % en 143 % hoger bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis. Er is dus geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er bestaan slechts beperkte gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore ≥ 9).

Palonosetron

Leverfunctiestoornissen hebben geen significante invloed op de totale lichaamsklaring van palonosetron vergeleken met gezonde proefpersonen. Hoewel de terminale eliminatiehalfwaardetijd en de gemiddelde systemische blootstelling aan palonosetron hoger is bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis, is een dosisverlaging niet aangewezen.

Nierfunctiestoornissen

Netupitant

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar netupitant bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In het ADME-onderzoek werd minder dan 5 % van al het aan netupitant verwante materiaal uitgescheiden in de urine en werd minder dan 1 % van de dosis netupitant onveranderd uitgescheiden in de urine. Bijgevolg is elke accumulatie van netupitant of zijn metabolieten na een eenmalige dosis verwaarloosbaar. Bovendien toonde het farmacodynamisch populatieonderzoek geen correlatie tussen de farmacokinetische parameters van netupitant en markers van nierfunctiestoornissen.

Palonosetron

Lichte tot matige nierfunctiestoornissen hebben geen significante invloed op de farmacokinetische parameters van palonosetron. De totale systemische blootstelling aan intraveneuze palonosetron was ongeveer 28 % hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van gezonde proefpersonen. In een farmacodynamisch populatieonderzoek hadden patiënten met een verminderde creatinineklaring (CL_{CR}) ook een verminderde palonosetronklaring, maar deze vermindering resulteerde niet in een significante verandering van de blootstelling aan palonosetron.

Daarom kan Akynzeo zonder dosisaanpassing toegediend worden aan patiënten met een nierfunctiestoornis.

Noch netupitant noch palonosetron zijn onderzocht bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Palonosetron

Effecten in niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Niet-klinische onderzoeken tonen aan dat palonosetron enkel in zeer hoge concentraties de ionkanalen die betrokken zijn bij de ventriculaire de- en repolarisatie kan blokkeren en de duur van de actiepotentiaal kan verlengen. In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van orale palonosetron bij ratten werd degeneratie van het epitheel van de zaadbuisjes in verband gebracht met palonosetron na behandeling gedurende één maand. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar van dieronderzoek met betrekking tot de placentaire overdracht (zie rubriek 4.6). Palonosetron is niet mutageen. Hoge doses palonosetron (waarbij elke dosis minstens 15 maal de humane therapeutische blootstelling veroorzaakt) die dagelijks gedurende twee jaar werden toegediend, veroorzaakten een toename in het aantal levertumoren, endocriene neoplasmata (in schildklier, hypofyse, pancreas, bijniervorm) en huidtumoren bij ratten, maar niet bij muizen. De onderliggende mechanismen zijn niet helemaal duidelijk, maar gezien de hoge doses die werden toegediend en het feit dat het geneesmiddel bij de mens bedoeld is voor eenmalige toediening, worden deze bevindingen niet relevant beschouwd voor klinisch gebruik.

Netupitant en combinatie met palonosetron

Effecten in niet-klinische onderzoeken op basis van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt

beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Na herhaalde toediening van netupitant aan ratten en honden is fosfolipidose (schuimmacrofagen) waargenomen. Na de herstelperiode waren deze effecten reversibel of gedeeltelijk reversibel. Het belang van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Niet-klinisch onderzoek toont aan dat netupitant en zijn metabolieten en de combinatie met palonosetron enkel in zeer hoge concentraties de ionkanalen die betrokken zijn bij de ventriculaire de- en repolarisatie kunnen blokkeren en de duur van de actiepotentiaal kunnen verlengen. De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren met netupitant duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, partus of postnatale ontwikkeling. Na dagelijkse toediening van 10 mg/kg/dag netupitant en hogere doses tijdens de organogenese aan konijnen werd een verhoogde incidentie van positionele afwijkingen van ledematen en poten, fusie van sternum en vertebrae en agenesie van een extra longkwab bij de foetus waargenomen. In een pilotonderzoek naar dosisbereik ('dose finding') bij konijnen werden gespleten gehemelte, microftalmie en afakie waargenomen bij vier foetussen uit één worp in de groep die 30 mg/kg/dag kreeg. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit dieronderzoek met netupitant over placentaire overdracht en lactatie. Netupitant is niet mutageen.

Fosnetupitant

Dagelijkse intraveneuze toediening van fosnetupitant aan ratten (als 3 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven) tijdens de periode van organogenese leidde tot vertraagde ossificatie van de pubis. Er zijn geen effecten op de embryofoetale ontwikkeling waargenomen bij dagelijkse toediening van maximaal 13 mg/kg fosnetupitant aan ratten (2 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven). Vanwege de beperkte systemische blootstelling aan fosnetupitant bij drachtige ratten is het niet mogelijk om op basis van de AUC een vergelijking van de blootstelling aan fosnetupitant tussen ratten en mensen te geven. Bij dagelijkse intraveneuze toediening van fosnetupitant van 6 mg/kg/dag en hoger aan ratten (9 maal de humane AUC voor fosnetupitant en 0,4 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven) werd een toename van resorpties waargenomen tijdens de periode van organogenese. Bij konijnen werden er geen effecten waargenomen bij 3 mg/kg/dag (5,4 maal de humane AUC voor fosnetupitant en 0,4 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven). Dagelijkse intraveneuze toediening van 39 mg/kg fosnetupitant aan ratten (3 maal de AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven) tijdens de organogenese tot en met de lactatie leidde tot een lager lichaamsgewicht bij nakomelingen bij de geboorte tot en met de volwassenwording, en vertraagde fysieke ontwikkeling (loslating van de pinna, opening van de ogen en separatie van het preputium). Deze effecten gingen gepaard met toxiciteit van het moederdier (minder gewichtstoename en voedselconsumptie). Er deden zich geen effecten voor bij de nakomelingen of de moederdieren bij 13 mg/kg/dag (2 maal de humane AUC voor netupitant in de aanbevolen eenmalige dosis die bij elke cyclus chemotherapie moet worden gegeven).

Combinatie van fosnetupitant en palonosetron

Intraveneuze en intra-arteriële toediening aan konijnen: als klinische tekenen werd zeer gering tot licht erytheem waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden er geen veranderingen waargenomen. Paraveneuze toediening (een niet-bedoelde klinische toedieningsweg/verkeerde toepassing) aan ratten: als klinische tekenen werden zeer gering tot licht erytheem en zeer gering oedeem waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden chronische ontsteking (van licht tot matig) en epidermale hyperplasie (van minimaal tot licht) van de dermis gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Dinatriumedetaat (E386)
Natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (E507) (1 M voor aanpassing van de pH)
Water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Akynzeo, concentraat voor oplossing voor infusie, is niet verenigbaar met oplossingen die divalente kationen (bijv. Ca^{2+} , Mg^{2+}), waaronder Hartman-oplossing en Ringer-lactaat-oplossing, bevatten.

Akynzeo, concentraat voor oplossing voor infusie, mag niet gelijktijdig worden geïnfundeerd of gemengd met andere intraveneuze stoffen, additieven of geneesmiddelen, tenzij de compatibiliteit is aangetoond. Als dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor een daaropvolgende infusie van meerdere verschillende geneesmiddelen, moet de lijn vóór en na infusie van Akynzeo worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De verdunde oplossing bewaren beneden 25 °C.

Chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon van 20 ml met eenmalige dosis, en met rubberen stop van 20 mm en afsluitende aluminium dop van 20 mm.
Verpakking van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Akynzeo moet vóór toediening worden verdund.

Akynzeo gereedmaken

Stap 1	Maak op aseptische wijze een injectieflacon voor infusie of infuuszak klaar met 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.
Stap 2	Trek op aseptische wijze het volledige volume van het concentraat op uit de Akynzeo-injectieflacon en breng het over naar de injectieflacon voor infusie of infuuszak die 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie bevat om een totaal volume van 50 ml te verkrijgen.
Stap 3	Inspecteer vóór toediening de verdunde eindoplossing op deeltjes en verkleuring. Gooi de injectieflacon of zak weg als deeltjes en/of verkleuring worden waargenomen.

Akynzeo mag niet worden verdund of gemengd met oplossingen waarvan de fysische en chemische compatibiliteit niet is vastgesteld (zie rubriek 6.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1001/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2015

Datum van laatste verlenging: 9 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown,

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules
netupitant/palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 300 milligram netupitant en 0,5 milligram palonosetron (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose en sorbitol (E420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

1 harde capsule
4 x 1 harde capsule

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1001/001 1 harde capsule
EU/1/15/1001/002 4 x 1 harde capsule

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

akynzeo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules
netupitant/palonosetron

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
fosnetupitant/palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant (als chloridehydrochloride), wat overeenkomt met 197,5 mg netupitant, en 0,25 mg palonosetron (als hydrochloride).

Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing 4,7 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 3,95 mg netupitant, en 0,005 mg palonosetron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook mannitol, dinatriumedetaat, natriumhydroxide en zoutzuur.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Na reconstitutie en verdunning: 24 uur beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1001/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
fosnetupitant/palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant (als chloridehydrochloride), wat overeenkomt met 197,5 mg netupitant, en 0,25 mg palonosetron (als hydrochloride).

Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing 4,7 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 3,95 mg netupitant, en 0,005 mg palonosetron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook mannitol, dinatriumedetaat, natriumhydroxide en zoutzuur.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
IV gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Na reconstitutie en verdunning: 24 uur beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1001/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentraat voor oplossing voor infusie
fosnetupitant/palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 235 mg fosnetupitant (als chloridehydrochloride), wat overeenkomt met 197,5 mg netupitant, en 0,25 mg palonosetron (als hydrochloride).
Elke ml concentraat voor oplossing bevat 11,75 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 9,87 mg netupitant, en 0,0125 mg palonosetron.

Na verdunning bevat 1 ml oplossing 4,7 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 3,95 mg netupitant, en 0,005 mg palonosetron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook mannitol, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, zoutzuur en water.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na verdunning: 24 uur beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1001/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentraat voor oplossing voor infusie
fosnetupitant/palonosetron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 235 mg fosnetupitant (als chloridehydrochloride), wat overeenkomt met 197,5 mg netupitant, en 0,25 mg palonosetron (als hydrochloride).
Elke ml concentraat voor oplossing bevat 11,75 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 9,87 mg netupitant, en 0,0125 mg palonosetron.

Na verdunning bevat 1 ml oplossing 4,7 mg fosnetupitant, wat overeenkomt met 3,95 mg netupitant, en 0,005 mg palonosetron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook mannitol, dinatriumedetaat, natriumhydroxide zoutzuur en water.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 25 °C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na verdunning: 24 uur beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/15/1001/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules netupitant/palonosetron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Akynzeo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Akynzeo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Akynzeo?

Akynzeo bevat twee geneesmiddelen ('werkzame stoffen') met de naam:

- netupitant
- palonosetron.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Akynzeo wordt gebruikt om misselijkheid en overgeven te helpen voorkomen bij volwassenen met kanker tijdens hun kankerbehandeling, ook wel chemotherapie genoemd.

Hoe werkt dit middel?

Chemotherapeutische geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat er in het lichaam stoffen vrijkomen die serotonine en substantie-P worden genoemd. Deze stoffen activeren het braakcentrum in de hersenen, waardoor u misselijk wordt of moet overgeven. De geneesmiddelen die in Akynzeo zitten, hechten zich vast aan de receptoren in het zenuwstelsel die verantwoordelijk zijn voor de werking van serotonine en substantie-P. Netupitant (een NK₁-receptorantagonist) blokkeert de receptoren voor substantie-P en palonosetron (een 5-HT₃-receptorantagonist) blokkeert bepaalde receptoren voor serotonine. Door de werking van substantie-P en serotonine op deze manier te blokkeren, helpen de geneesmiddelen te voorkomen dat het braakcentrum gestimuleerd wordt. Zo wordt misselijkheid vermeden.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt, als:

- u leverproblemen heeft
- u een blokkade in uw darmen heeft, of als u in het verleden obstipatie heeft gehad
- u of een naast familielid ooit een hartprobleem heeft gehad dat ‘verlenging van de QT-tijd’ heet
- u een ander hartprobleem heeft
- uw arts u heeft verteld dat de verhouding van mineralen in uw bloed, zoals kalium en magnesium, onevenwichtig is en niet gecorrigeerd is.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden ingenomen door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Akynzeo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige in ieder geval als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen voor depressie of angst die SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) worden genoemd – zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram of escitalopram
- geneesmiddelen voor depressie of angst die SNRI's (serotonine-noradrenalineheropnameremmers) worden genoemd – zoals venlafaxine of duloxetine.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige ook als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt. Het kan zijn dat uw arts de dosis van deze andere geneesmiddelen moet aanpassen:

- geneesmiddelen die een abnormale hartslag kunnen veroorzaken – zoals amiodaron, nicardipine, kinidine, moxifloxacin, haloperidol, chloorpromazine, quetiapine, thioridazine of domperidon
- geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die vooral via CYP3A4 worden omgezet – zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl of kinidine
- bepaalde chemotherapeutische geneesmiddelen – zoals docetaxel of etoposide
- erytromycine – voor de behandeling van bacteriële infecties
- midazolam – een kalmerend middel voor de behandeling van angst
- dexamethason – kan gebruikt worden voor de behandeling van misselijkheid en overgeven
- ketoconazol – voor de behandeling van het Cushingsyndroom
- rifampicine – voor de behandeling van tuberculose (tbc) en andere infecties.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Neem Akynzeo niet in als u zwanger bent of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast.

Geef geen borstvoeding wanneer u dit middel inneemt. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk overgaat.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nadat u dit middel heeft ingenomen, kunt u zich duizelig of vermoeid voelen. Als dit het geval is, mag u geen voertuigen besturen of gereedschap of machines bedienen.

Akynzeo bevat sucrose, sorbitol (E420), natrium en kan sporen van soja bevatten

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat 7 mg sorbitol (E420) per harde capsule.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel kan sporen van lecithine bevatten. Lecithine is afkomstig van soja. Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dosering is één capsule (elke capsule bevat 300 mg netupitant en 0,5 mg palonosetron).
- Neem de capsule ongeveer 1 uur vóór aanvang van uw chemotherapiecycle in.
- U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen.

Dit middel wordt vóór de chemotherapie ingenomen om misselijkheid en overgeven te voorkomen. Neem dit middel niet in tijdens de dagen nadat u chemotherapie heeft gekregen, tenzij u op het punt staat een volgende chemotherapiecycle te krijgen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

De gebruikelijke dosis is 1 capsule. Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft ingenomen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. De verschijnselen van overdosering kunnen onder meer bestaan uit hoofdpijn, duizeligheid, verstopping, angst, hartkloppingen, extreem gevoel van vreugde en pijn in de benen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u denkt dat u uw dosis bent vergeten in te nemen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Dit middel wordt ingenomen om misselijkheid en overgeven te voorkomen wanneer u chemotherapie krijgt. Als u dit middel niet wenst in te nemen, bespreek dit dan met uw arts. Als u beslist om dit middel (of een ander, soortgelijk geneesmiddel) niet in te nemen, is de kans groot dat u door uw chemotherapie last krijgt van misselijkheid en overgeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop onmiddellijk met de inname van dit middel en neem contact op met uw arts als u de volgende ernstige bijwerking opmerkt. Het kan zijn dat u een dringende medische behandeling nodig heeft:

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers

- ernstige allergische reactie – tekenen zijn onder meer netelroos, huiduitslag, jeuk, problemen met ademen of slikken, gezwollen mond, gezicht, lippen, tong of keel en soms een plotselinge daling van de bloeddruk.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak: (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen)

- hoofdpijn
- obstipatie
- gevoel van vermoeidheid.

Soms: (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen)

- haaruitval
- geen energie hebben (gevoel van zwakte)
- verminderde eetlust
- hoge bloeddruk
- verheven, jeukende uitslag op de huid (netelroos)
- problemen met de spieren in uw hart (cardiomyopathie)
- gevoel van draaierigheid (vertigo), gevoel van duizeligheid of slaapproblemen (insomnia)
- buikproblemen, waaronder maagongemak, opgeblazen gevoel, misselijkheid, pijn, stoornis in de spijsvertering, de hik, winderigheid of diarree
- hoge concentratie van bepaalde enzymen, waaronder alkalische fosfatase in het bloed en levertransaminasen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van creatinine – aan de hand waarvan de nierfunctie wordt gemeten (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram of ‘hartfilmpje’), genaamd: ‘verlenging van de QT- en PR-tijd’, ‘geleidingsstoornissen’, ‘tachycardie’ en ‘atrioventriculair blok, eerstegraads’
- lage concentratie van ‘neutrofielen’ – een soort witte bloedcel die infecties helpt bestrijden (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van witte bloedcellen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten).

Zelden: (kunnen bij maximaal 1 op de 1 000 mensen voorkomen)

- rugpijn, gewrichtspijn
- het warm hebben, rood worden van het gezicht of van andere huidgebieden
- jeukende huiduitslag
- suf gevoel
- slaapproblemen
- oorsuizingen
- overgeven
- lage bloeddruk
- pijn op de borst (die niet in verband staat met het hart)
- doof gevoel, wazig zien
- plotselinge zenuwinzinking, verandering in de gemoedstoestand
- infectie en ontsteking in de blaas (cystitis)

- aambeien
- conjunctivitis (een soort oogontsteking)
- lage concentratie van kalium (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- veranderingen (of stoornissen) in het hartritme
- hartklepstoornis (mitralisklepinsufficiëntie)
- beslag op de tong, problemen met slikken, droge mond, oprisping, abnormale smaak na inname van het geneesmiddel
- verminderde bloedstroom naar de hartspier (myocardiale ischemie)
- hoge concentratie van creatinefosfokinase/creatinefosfokinase-MB – wat op een plotselinge vermindering van de bloedstroom naar de hartspier wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van troponine – wat op een gestoorde werking van de hartspier wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van het pigment bilirubine – wat op een gestoorde werking van de lever wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van myoglobine – wat op spierletsel wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van ureum in het bloed – wat op een gestoorde werking van de nieren wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van ‘lymfocyten’ – een soort witte bloedcel die het lichaam helpt ziektes te bestrijden (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- laag aantal witte bloedcellen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram of ‘hartfilmpje’), genaamd: ‘depressie van ST-segment’, ‘abnormaal ST-T-segment’, ‘bundeltakblok rechts/links’ en ‘atrioventriculair blok, tweede graads’.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn palonosetron en netupitant. Elke harde capsule bevat drie tabletten (300 mg netupitant) en één zachte capsule (palonosetronhydrochloride overeenkomend met 0,5 milligram palonosetron).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E460), esters van sucrose met laurinezuur, povidon K-30, croscarmellose natrium, colloïdaal gehydrateerd siliciumdioxide, natriumstearyl fumarate, magnesiumstearaat, glycerolmonocaprylocapraat (type I), glycerol, polyglycerylolaat, gezuiverd water, butylhydroxyanisol (E320), gelatine, sorbitol (E420),

sorbitaan, titaandioxide (E171), schellakglazuur (gedeeltelijk veresterd), geel, rood en zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520).

Dit geneesmiddel bevat sucrose, sorbitol (E420), natrium en kan soja bevatten – zie rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet Akynzeo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsules zijn ondoorzichtig met een witte romp en een karamelkleurig kapje, met de opdruk 'HE1' op de romp. Een verpakking bevat 1 capsule in een aluminium doordrukstrip of 4 x 1 harde capsule in aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: +46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: +36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie fosnetupitant/palonosetron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Akynzeo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Akynzeo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Akynzeo?

Akynzeo bevat twee geneesmiddelen ('werkzame stoffen') met de naam:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Akynzeo wordt gebruikt om misselijkheid en overgeven te helpen voorkomen bij volwassenen met kanker tijdens hun kankerbehandeling, ook wel chemotherapie genoemd.

Hoe werkt dit middel?

Chemotherapeutische geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat er in het lichaam stoffen vrijkomen die serotonine en substantie-P worden genoemd. Deze stoffen activeren het braakcentrum in de hersenen, waardoor u misselijk wordt of moet overgeven. De geneesmiddelen die in Akynzeo zitten, hechten zich vast aan de receptoren in het zenuwstelsel die verantwoordelijk zijn voor de werking van serotonine en substantie-P. Fosnetupitant (dat in uw lichaam wordt omgezet in netupitant, een NK₁-receptorantagonist) blokkeert de receptoren voor substantie-P. Palonosetron (een 5-HT₃-receptorantagonist) blokkeert bepaalde receptoren voor serotonine. Door de werking van substantie-P en serotonine op deze manier te blokkeren, helpen de geneesmiddelen te voorkomen dat het braakcentrum gestimuleerd wordt. Zo wordt misselijkheid vermeden.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor fosnetupitant, netupitant, palonosetron of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u leverproblemen heeft

- u een blokkade in uw darmen heeft of als u in het verleden obstipatie ('verstopping') heeft gehad
- u of een naast familielid ooit een hartprobleem heeft gehad dat 'verlenging van de QT-tijd' heet
- u een ander hartprobleem heeft
- uw arts u heeft verteld dat de verhouding van mineralen in uw bloed, zoals kalium en magnesium, niet in evenwicht is en niet gecorrigeerd is.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Akynzeo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige in ieder geval als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen voor depressie of angst die SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) worden genoemd – zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram of escitalopram
- geneesmiddelen voor depressie of angst die SNRI's (serotonine-noradrenalineheropnameremmers) worden genoemd – zoals venlafaxine of duloxetine.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige ook als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt. Het kan zijn dat uw arts de dosis van deze andere geneesmiddelen moet aanpassen:

- geneesmiddelen die een abnormale hartslag kunnen veroorzaken – zoals amiodaron, nicardipine, kinidine, moxifloxacin, haloperidol, chloorpromazine, quetiapine, thioridazine of domperidon
- geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die vooral via CYP3A4 worden omgezet – zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl of kinidine
- bepaalde chemotherapeutische geneesmiddelen – zoals docetaxel of etoposide
- erythromycine – voor de behandeling van bacteriële infecties
- midazolam – een kalmerend middel voor de behandeling van angst
- dexamethason – kan gebruikt worden voor de behandeling van misselijkheid en overgeven
- ketoconazol – voor de behandeling van het Cushingsyndroom
- rifampicine – voor de behandeling van tuberculose (tbc) en andere infecties.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

U mag Akynzeo niet toegediend krijgen als u zwanger bent of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast.

Geef geen borstvoeding wanneer u dit middel toegediend krijgt. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk overgaat.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nadat u dit middel toegediend heeft gekregen, kunt u zich duizelig of vermoeid voelen. Als dit het geval is, mag u geen voertuigen besturen, gereedschap gebruiken of machines bedienen.

Akynzeo bevat natrium

Dit middel bevat 24,8 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 1,24 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Na reconstitutie en verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de eindoplossing ongeveer 202 mg natrium per dosis. Dit komt overeen met 10,1 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering van Akynzeo is één injectieflacon (elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant en 0,25 mg palonosetron) op dag 1 van uw chemotherapie.

- Het poeder wordt vóór gebruik gereconstitueerd en verdund.
- U krijgt Akynzeo toegediend door een arts of verpleegkundige.
- Ongeveer 30 minuten voordat u start met uw chemotherapiebehandeling krijgt u Akynzeo toegediend als een druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie).

Uw arts zal u vragen om andere geneesmiddelen in te nemen, waaronder een corticosteroïde (zoals dexamethason) om te voorkomen dat u misselijk wordt en moet overgeven. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Als u dit middel niet langer toegediend krijgt

Dit middel wordt gegeven om misselijkheid en overgeven te voorkomen wanneer u chemotherapie krijgt. Als u dit middel niet wenst toegediend te krijgen, bespreek dit dan met uw arts. Als u beslist om dit middel (of een ander, soortgelijk geneesmiddel) niet toegediend te krijgen, is de kans groot dat u door uw chemotherapie last krijgt van misselijkheid en overgeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop onmiddellijk met de toediening van dit middel en vertel het meteen aan uw arts als u de volgende ernstige bijwerking opmerkt. Het kan zijn dat u een dringende medische behandeling nodig heeft:

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers)

- ernstige allergische reactie – tekenen zijn onder meer netelroos (galbulten), huiduitslag, jeuk, problemen met ademen of slikken, gezwollen mond, gezicht, lippen, tong of keel en soms een plotselinge daling van de bloeddruk.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- verstopping (obstipatie)
- gevoel van vermoeidheid.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- haaruitval
- geen energie hebben (gevoel van zwakte)
- verminderde eetlust
- hoge bloeddruk
- verheven, jeukende uitslag op de huid (netelroos)
- problemen met de spieren in uw hart (cardiomyopathie)
- gevoel van draaierigheid (vertigo), gevoel van duizeligheid of slaapproblemen (insomnia)
- buikproblemen, waaronder maagongemak, opgeblazen gevoel, misselijkheid, pijn, stoornis in de spijsvertering, de hik, winderigheid of diarree
- hoge concentratie van bepaalde enzymen, waaronder alkalische fosfatase in het bloed en levertransaminasen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van creatinine – aan de hand waarvan de nierfunctie wordt gemeten (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram of ‘hartfilmpje’), genaamd: ‘verlenging van de QT- en PR-tijd’, ‘geleidingsstoornis’, ‘tachycardie’ en ‘atrioventriculair blok, eerstegraads’
- laag aantal ‘neutrofielen’ – een soort witte bloedcel die infecties helpt bestrijden (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoog aantal witte bloedcellen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers)

- rugpijn, gewrichtspijn
- het warm hebben, rood worden van het gezicht of van andere huidgebieden (blozend gevoel hebben)
- jeukende huiduitslag
- suf gevoel
- slaapproblemen
- oorsuizingen
- overgeven
- lage bloeddruk
- pijn op de borst (die niet in verband staat met het hart)
- doof gevoel, wazig zien
- plotselinge zenuwinzinking, verandering in de gemoedstoestand
- infectie en ontsteking in de blaas (cystitis)
- aambeien
- conjunctivitis (een soort oogontsteking)
- lage concentratie van kalium (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- veranderingen (of stoornissen) in het hartritme
- hartklepstoornis (mitralisklepinsufficiëntie)
- beslag op de tong, problemen met slikken, droge mond, oprisping, abnormale smaak na inname van het geneesmiddel
- verminderde bloedstroom naar de hartspier (myocardiale ischemie)
- hoge concentratie van creatinefosfokinase/creatinefosfokinase-MB – wat op een plotselinge vermindering van de bloedstroom naar de hartspier wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van troponine – wat op een gestoorde werking van de hartspier wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van myoglobine – wat op spierletsel wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van ureum in het bloed – wat op een gestoorde werking van de nieren wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van het pigment bilirubine – wat op een gestoorde werking van de lever wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)

- hoog aantal ‘lymfocyten’ – een soort witte bloedcel die het lichaam helpt ziektes te bestrijden (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- laag aantal witte bloedcellen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram of ‘hartfilmpje’), genaamd: ‘depressie van ST-segment’, ‘abnormaal ST-T-segment’, ‘bundeltakblok rechts/links’ en ‘atrioventriculair blok, tweedegraads’.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- De totale tijd vanaf reconstitutie tot het begin van de infusie mag niet meer dan 24 uur zijn. Bewaar de gereconstitueerde oplossing en de verdunde eindoplossing beneden 25 °C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn fosnetupitant en palonosetron. Elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant en 0,25 milligram palonosetron.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, dinatriumedetaat (E386), natriumhydroxide (E524), verdund zoutzuur (E507) (voor aanpassing van de pH).

Dit middel bevat natrium, zie rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet Akynzeo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Akynzeo, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, is een steriel, wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder en wordt geleverd in een verpakking van één injectieflacon van type I-glas met een rubberen stop en aluminium dop. Elke injectieflacon bevat één dosis.

Verpakking van 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: +46(0)8 533 39 500

Eesti

Farma Mondo

Tel: +370 698 36600

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

España

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

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Hrvatska

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

Tel: +385 1 670 0750

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Slovenija

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Sími: + 45 32 96 68 69

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: +421 2 5920 7320

Italia

Italfarmaco

Tel: + 39 02 64431

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor reconstitutie en verdunning van AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Akynzeo gereedmaken

Stap 1	Injecteer op aseptische wijze 20 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie in de injectieflacon. Zorg ervoor dat het oplosmiddel langs de wand van de injectieflacon en niet met een krachtige straal aan de injectieflacon wordt toegevoegd om schuimvorming te voorkomen. Zwenk de injectieflacon voorzichtig gedurende 3 minuten. Het poeder moet zijn opgelost voordat de oplossing wordt verdund in de infuuszak.
Stap 2	Maak op aseptische wijze een injectieflacon voor infusie of infuuszak klaar met 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.
Stap 3	Verdunning moet onmiddellijk na reconstitutie (volgens stap 1) plaatsvinden. Trek op aseptische wijze het volledige volume van de gereconstitueerde oplossing op uit de AKYNZEO-injectieflacon en breng het over naar de injectieflacon voor infusie of infuuszak die 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie bevat om een totaal volume van 50 ml te verkrijgen.
Stap 4	Keer de injectieflacon of zak voorzichtig om tot volledige oplossing is verkregen.
Stap 5	Inspecteer vóór toediening de verdunde eindoplossing op deeltjes en verkleuring. Gooi de injectieflacon of zak weg als deeltjes en/of verkleuring worden waargenomen.

De gereconstitueerde en verdunde eindoplossing is stabiel gedurende 24 uur bij 25 °C.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring wanneer de oplossing en de container dit toelaten.

Het uiterlijk van de gereconstitueerde oplossing is hetzelfde als dat van het oplosmiddel.

Gooi alle resterende oplossing en afvalmateriaal weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het geneesmiddel mag niet worden gereconstitueerd of gemengd met oplossingen waarvan de fysische en chemische compatibiliteit niet is vastgesteld (zie Samenvatting van de productkenmerken (SPC), rubriek 6.2).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentraat voor oplossing voor infusie fosnetupitant/palonosetron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Akynzeo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Akynzeo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Akynzeo?

Akynzeo bevat twee geneesmiddelen ('werkzame stoffen') met de naam:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Akynzeo wordt gebruikt om misselijkheid en overgeven te helpen voorkomen bij volwassenen met kanker tijdens hun kankerbehandeling, ook wel chemotherapie genoemd.

Hoe werkt dit middel?

Chemotherapeutische geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat er in het lichaam stoffen vrijkomen die serotonine en substantie-P worden genoemd. Deze stoffen activeren het braakcentrum in de hersenen, waardoor u misselijk wordt of moet overgeven. De geneesmiddelen die in Akynzeo zitten, hechten zich vast aan de receptoren in het zenuwstelsel die verantwoordelijk zijn voor de werking van serotonine en substantie-P. Fosnetupitant (dat in uw lichaam wordt omgezet in netupitant, een NK₁-receptorantagonist) blokkeert de receptoren voor substantie-P. Palonosetron (een 5-HT₃-receptorantagonist) blokkeert bepaalde receptoren voor serotonine. Door de werking van substantie-P en serotonine op deze manier te blokkeren, helpen de geneesmiddelen te voorkomen dat het braakcentrum gestimuleerd wordt. Zo wordt misselijkheid vermeden.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor fosnetupitant, netupitant, palonosetron of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u leverproblemen heeft

- u een blokkade in uw darmen heeft of als u in het verleden obstipatie ('verstopping') heeft gehad
- u of een naast familielid ooit een hartprobleem heeft gehad dat 'verlenging van de QT-tijd' heet
- u een ander hartprobleem heeft
- uw arts u heeft verteld dat de verhouding van mineralen in uw bloed, zoals kalium en magnesium, niet in evenwicht is en niet gecorrigeerd is.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Akynzeo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige in ieder geval als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen voor depressie of angst die SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) worden genoemd – zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram of escitalopram
- geneesmiddelen voor depressie of angst die SNRI's (serotonine-noradrenalineheropnameremmers) worden genoemd – zoals venlafaxine of duloxetine.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige ook als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt. Het kan zijn dat uw arts de dosis van deze andere geneesmiddelen moet aanpassen:

- geneesmiddelen die een abnormale hartslag kunnen veroorzaken – zoals amiodaron, nicardipine, kinidine, moxifloxacin, haloperidol, chloorpromazine, quetiapine, thioridazine of domperidon
- geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die vooral via CYP3A4 worden omgezet – zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl of kinidine
- bepaalde chemotherapeutische geneesmiddelen – zoals docetaxel of etoposide
- erytromycine – voor de behandeling van bacteriële infecties
- midazolam – een kalmerend middel voor de behandeling van angst
- dexamethason – kan gebruikt worden voor de behandeling van misselijkheid en overgeven
- ketoconazol – voor de behandeling van het Cushingsyndroom
- rifampicine – voor de behandeling van tuberculose (tbc) en andere infecties.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

U mag Akynzeo niet toegediend krijgen als u zwanger bent of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast.

Geef geen borstvoeding wanneer u dit middel toegediend krijgt. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk overgaat.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nadat u dit middel toegediend heeft gekregen, kunt u zich duizelig of vermoeid voelen. Als dit het geval is, mag u geen voertuigen besturen, gereedschap gebruiken of machines bedienen.

Akynzeo bevat natrium

Dit middel bevat 24,4 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 1,22 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de eindoplossing ongeveer 202 mg natrium per dosis. Dit komt overeen met 10,1 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering van Akynzeo is één injectieflacon (elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant en 0,25 mg palonosetron) op dag 1 van uw chemotherapie.

- Het concentraat wordt vóór gebruik verdund.
- U krijgt Akynzeo toegediend door een arts of verpleegkundige.
- Ongeveer 30 minuten voordat u start met uw chemotherapiebehandeling krijgt u Akynzeo toegediend als een druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie).

Uw arts zal u vragen om andere geneesmiddelen in te nemen, waaronder een corticosteroïde (zoals dexamethason) om te voorkomen dat u misselijk wordt en moet overgeven. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Als u dit middel niet langer toegediend krijgt

Dit middel wordt gegeven om misselijkheid en overgeven te voorkomen wanneer u chemotherapie krijgt. Als u dit middel niet wenst toegediend te krijgen, bespreek dit dan met uw arts. Als u beslist om dit middel (of een ander, soortgelijk geneesmiddel) niet toegediend te krijgen, is de kans groot dat u door uw chemotherapie last krijgt van misselijkheid en overgeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop onmiddellijk met de toediening van dit middel en vertel het meteen aan uw arts als u de volgende ernstige bijwerking opmerkt. Het kan zijn dat u een dringende medische behandeling nodig heeft:

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers)

- ernstige allergische reactie – tekenen zijn onder meer netelroos (galbulten), huiduitslag, jeuk, problemen met ademen of slikken, gezwollen mond, gezicht, lippen, tong of keel en soms een plotselinge daling van de bloeddruk.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- verstopping (obstipatie)
- gevoel van vermoeidheid.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- haaruitval
- geen energie hebben (gevoel van zwakte)
- verminderde eetlust
- hoge bloeddruk
- verheven, jeukende uitslag op de huid (netelroos)
- problemen met de spieren in uw hart (cardiomyopathie)
- gevoel van draaierigheid (vertigo), gevoel van duizeligheid of slaapproblemen (insomnia)
- buikproblemen, waaronder maagongemak, opgeblazen gevoel, misselijkheid, pijn, stoornis in de spijsvertering, de hik, winderigheid of diarree
- hoge concentratie van bepaalde enzymen, waaronder alkalische fosfatase in het bloed en levertransaminasen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van creatinine – aan de hand waarvan de nierfunctie wordt gemeten (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram of ‘hartfilmpje’), genaamd: ‘verlenging van de QT- en PR-tijd’, ‘geleidingsstoornis’, ‘tachycardie’ en ‘atrioventriculair blok, eerstegraads’
- laag aantal ‘neutrofielen’ – een soort witte bloedcel die infecties helpt bestrijden (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoog aantal witte bloedcellen (aangetoond in de resultaten van bloedtesten).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers)

- rugpijn, gewrichtspijn
- het warm hebben, rood worden van het gezicht of van andere huidgebieden (blozend gevoel hebben)
- jeukende huiduitslag
- suf gevoel
- slaapproblemen
- oorsuizingen
- overgeven
- lage bloeddruk
- pijn op de borst (die niet in verband staat met het hart)
- doof gevoel, wazig zien
- plotselinge zenuwinzinking, verandering in de gemoedstoestand
- infectie en ontsteking in de blaas (cystitis)
- aambeien
- conjunctivitis (een soort oogontsteking)
- lage concentratie van kalium (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- veranderingen (of stoornissen) in het hartritme
- hartklepstoornis (mitralisklepinsufficiëntie)
- beslag op de tong, problemen met slikken, droge mond, oprisping, abnormale smaak na inname van het geneesmiddel
- verminderde bloedstroom naar de hartspier (myocardiale ischemie)
- hoge concentratie van creatinefosfokinase/creatinefosfokinase-MB – wat op een plotselinge vermindering van de bloedstroom naar de hartspier wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van troponine – wat op een gestoorde werking van de hartspier wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van myoglobine – wat op spierletsel wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van ureum in het bloed – wat op een gestoorde werking van de nieren wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- hoge concentratie van het pigment bilirubine – wat op een gestoorde werking van de lever wijst (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)

- hoog aantal ‘lymfocyten’ – een soort witte bloedcel die het lichaam helpt ziektes te bestrijden (aangegeven in de resultaten van bloedtesten)
- laag aantal witte bloedcellen (aangegeven in de resultaten van bloedtesten)
- afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram of ‘hartfilmpje’), genaamd: ‘depressie van ST-segment’, ‘abnormaal ST-T-segment’, ‘bundeltakblok rechts/links’ en ‘atrioventriculair blok, tweedegraads’.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- De totale tijd vanaf verdunning tot het begin van de infusie mag niet meer dan 24 uur zijn. Bewaar de verdunde oplossing beneden 25 °C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn fosnetupitant en palonosetron. Elke injectieflacon bevat 235 mg fosnetupitant en 0,25 milligram palonosetron.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, dinatriumedetaat (E386), natriumhydroxide (E524), verdund zoutzuur (E507) (voor aanpassing van de pH) en water.

Dit middel bevat natrium, zie rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet Akynzeo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Akynzeo, concentraat voor oplossing voor infusie, is een steriele, heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing en wordt geleverd in een verpakking van één injectieflacon van 20 ml van type I-glas met eenmalige dosis, met een rubberen stop en aluminium dop. Elke injectieflacon bevat één dosis.

Verpakking van 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: +46(0)8 533 39 500

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

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

Tel: +385 1 670 0750

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Sími: + 45 32 96 68 69

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor verdunning van AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Akynzeo gereedmaken

Stap 1	Maak op aseptische wijze een injectieflacon voor infusie of infuuszak klaar met 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.
Stap 2	Trek op aseptische wijze het volledige volume van het concentraat op uit de AKYNZEO-injectieflacon en breng het over naar de injectieflacon voor infusie of infuuszak die 30 ml 5%-glucose-injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie bevat om een totaal volume van 50 ml te verkrijgen.
Stap 3	Inspecteer vóór toediening de verdunde eindoplossing op deeltjes en verkleuring. Gooi de injectieflacon of zak weg als deeltjes en/of verkleuring worden waargenomen.

De verdunde eindoplossing is stabiel gedurende 24 uur bij 25 °C.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring wanneer de oplossing en de container dit toelaten.

Het uiterlijk van de verdunde oplossing is hetzelfde als dat van het oplosmiddel.

Gooi alle resterende oplossing en afvalmateriaal weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het geneesmiddel mag niet worden verdund of gemengd met oplossingen waarvan de fysische en chemische compatibiliteit niet is vastgesteld (zie Samenvatting van de productkenmerken (SPC), rubriek 6.2).