

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 300 mg Netupitant sowie Palonosetronhydrochlorid entsprechend 0,5 mg Palonosetron.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 7 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) und 20 mg Saccharose. Es kann ferner Spuren von (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Soja enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Opake Gelatinekapsel der Größe „0“ (Länge 21,7 mm) bestehend aus einem weißen Unterteil und einem karamellfarbenen Oberteil, mit dem Aufdruck „HE1“ auf dem Unterteil. Die Hartkapsel ist mit drei Tabletten und einer Weichkapsel gefüllt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Eine 300 mg/0,5 mg-Kapsel ist etwa eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus einzunehmen.

Die empfohlene orale Dexamethason-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Netupitant/Palonosetron-Kapseln um etwa 50 % zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5 und Behandlungsschema der klinischen Studien in Abschnitt 5.1).

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Wegen der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe und der bei Patienten über 75 Jahren begrenzten Erfahrungen ist bei Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

### *Einschränkung der Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis starker Einschränkung der Nierenfunktion wird eine Dosierungsanpassung nicht als erforderlich erachtet. Die renale Ausscheidung ist bei Netupitant vernachlässigbar. Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28 %. Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde die Pharmakokinetik von Palonosetron oder Netupitant nicht untersucht, und es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit der Netupitant/Palonosetron-Kapseln bei diesen Patienten vor. Daher sollte die Anwendung bei diesen Patienten vermieden werden.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5-8) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 9$ ) vor. Da die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit einer erhöhten Exposition gegenüber Netupitant verbunden sein kann, sollte dieses Arzneimittel bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Akynzeo-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapsel ist im Ganzen zu schlucken und darf nicht geöffnet werden, da sie 4 einzelne pharmazeutische Komponenten enthält, die gleichzeitig verabreicht werden müssen. Sie kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Obstipation

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Gabe überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Serotonin-Syndrom

Unter der Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome (siehe Abschnitt 4.8).

### Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Studie mit EKG-Befundung wurde an gesunden erwachsenen männlichen und weiblichen freiwilligen Probanden durchgeführt, die oral angewendetes Netupitant in einer Dosierung von 200 oder 600 mg in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron in einer Dosierung von 0,5 bzw. 1,5 mg erhielten. Die Studie zeigte keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf EKG-Parameter: der größte Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls betrug 7,0 ms (einseitige obere 95 %-Konfidenzgrenze 8,8 ms) und wurde 16 Stunden nach Gabe suprathérapeutischer Dosen (600 mg Netupitant und 1,5 mg Palonosetron) beobachtet. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze der Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls lag über einen Zeitraum von 2 Tagen nach Gabe der Prüfsubstanz zu allen Zeitpunkten durchweg innerhalb von 10 ms.

Da die Netupitant /Palonosetron-Kapseln jedoch einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten enthalten, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QT-Intervall verlängern, bzw. bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zur Entwicklung einer Verlängerung des QT-Intervalls neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter (kongestiver) Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Überleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder zu Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung korrigiert werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, da bei diesen Patienten nur begrenzte Daten vorliegen.

Bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind

Netupitant ist ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor und kann die Exposition gegenüber Chemotherapeutika erhöhen, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten die Patienten daraufhin überwacht werden, ob es unter Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Irinotecan, vermehrt zu toxischen Wirkungen kommt. Zudem kann Netupitant auch die Wirksamkeit von Chemotherapeutika beeinträchtigen, zu deren Aktivierung eine Metabolisierung durch CYP3A4 erforderlich ist.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) pro Hartkapsel.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) (oder Fructose) –haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Gehalt an Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Dieses Arzneimittel enthält außerdem 20 mg Sucrose (Zucker) pro Hartkapsel. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Es kann ferner Spuren von (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Soja enthalten. Daher sollten Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Erdnüssen oder Soja engmaschig auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn die Netupitant/Palonosetron-Kapseln gleichzeitig mit einem anderen CYP3A4-Inhibitor angewendet werden, könnten erhöhte Netupitant-Plasmakonzentrationen vorliegen. Wenn dieses Arzneimittel gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, welche die CYP3A4-Aktivität induzieren, könnten die Netupitant-Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Dieses Arzneimittel kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, die über CYP3A4 metabolisiert werden. Beim Menschen wird Netupitant in erster Linie durch hepatische Metabolisierung eliminiert, welche durch CYP3A4 vermittelt wird, wobei nur eine marginale renale Ausscheidung erfolgt. In einer Dosierung von 300 mg ist Netupitant beim Menschen ein Substrat und mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Palonosetron wird sowohl durch renale Ausscheidung als auch über Stoffwechselwege aus dem Körper eliminiert, wobei letztere über mehrere CYP-Enzyme vermittelt werden. Palonosetron wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert, während die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 nur geringfügig an der Metabolisierung beteiligt sind. Basierend auf *In-vitro*-Studien werden Cytochrom P450-Isoenzyme von Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder gehemmt noch induziert.

##### Wechselwirkung zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron:

Zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

##### Wechselwirkung mit CYP3A4-Substraten:

###### *Dexamethason*

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Netupitant zusammen mit einem Dexamethason-Schema (20 mg an Tag 1, anschließend 8 mg zweimal täglich von Tag 2 bis Tag 4) erhöhte die Exposition gegenüber Dexamethason zeit- und dosisabhängig in signifikantem Umfang. Bei gleichzeitiger Gabe von 300 mg Netupitant vergrößerten sich die AUC<sub>0-24</sub> (Tag 1), die AUC<sub>24-36</sub> (Tag 2) sowie die AUC<sub>84-108</sub> und die AUC<sub>84-∞</sub> (Tag 4) von Dexamethason um den Faktor 2,4. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason unverändert.

Daher sollte die orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Netupitant/Palonosetron-Kapseln um etwa 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

###### *Chemotherapeutika (Docetaxel, Etoposid, Cyclophosphamid)*

Bei gleichzeitiger Anwendung der Netupitant/Palonosetron-Kapseln war die Exposition gegenüber Docetaxel und Etoposid um 37 % bzw. 21 % erhöht. Für Cyclophosphamid wurde nach gleichzeitiger Gabe von Netupitant keine konsistente Beeinflussung beobachtet.

###### *Orale Kontrazeptiva*

Bei Anwendung zusammen mit einer oralen Einmalgabe von 60 µg Ethinylestradiol und 300 µg Levonorgestrel hatten die Netupitant/Palonosetron-Kapseln keinen nennenswerten Einfluss auf die AUC von Ethinylestradiol und vergrößerte die AUC von Levonorgestrel um den Faktor 1,4; klinische Auswirkungen auf die Wirksamkeit der hormonalen Kontrazeption sind unwahrscheinlich. Relevante Veränderungen der Netupitant- und Palonosetron-Pharmakokinetik wurden nicht beobachtet.

###### *Erythromycin und Midazolam*

Die Exposition gegenüber Erythromycin bzw. Midazolam war bei gleichzeitiger Anwendung der jeweiligen Substanz und Netupitant auf das etwa 1,3- bzw. 2,4-Fache erhöht. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war von der gleichzeitigen Anwendung von Midazolam bzw. Erythromycin unbeeinflusst. Die möglichen

Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sollten berücksichtigt werden, wenn diese Wirkstoffe und die Netupitant/Palonosetron-Kapseln gleichzeitig angewendet werden.

#### Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter SSRI wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram oder Escitalopram und SNRI wie Venlafaxin oder Duloxetin) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.4).

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Akynzeo

Netupitant wird in erster Linie durch CYP3A4 metabolisiert; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die CYP3A4-Aktivität hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentrationen von Netupitant beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden. Außerdem sollte dieses Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Einfluss von Ketoconazol und Rifampicin

Bei Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol zusammen mit Netupitant/Palonosetron-Kapseln nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 1,8 und die C<sub>max</sub> um den Faktor 1,3 im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Netupitant/Palonosetron-Kapseln zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Bei Anwendung des CYP3A4-Induktors Rifampicin zusammen mit Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 5,2 und die C<sub>max</sub> um den Faktor 2,6 ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden.

#### Weitere Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass die Netupitant/Palonosetron-Kapseln mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, in Wechselwirkung tritt. Netupitant ist kein Substrat für P-gp. Nach Gabe von Netupitant an Tag 8 einer 12-tägigen Behandlung mit Digoxin wurden keine Veränderungen der Digoxin-Pharmakokinetik beobachtet.

Eine Hemmung des Effluxtransporters BCRP und des Glucuronidierungsisoenzyms UGT2B7 durch Netupitant und dessen Metaboliten ist unwahrscheinlich und ist, wenn es dazu kommen sollte, von geringer klinischer Relevanz.

In-vitro-Daten zeigen, dass Netupitant UGT2B7 hemmt; das Ausmaß einer solchen Wirkung unter klinischen Bedingungen ist nicht bekannt. Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant zusammen mit einem oralen Substrat dieses Enzyms (z. B. Zidovudin, Valproinsäure, Morphin) angewendet wird.

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass Netupitant den Effluxtransporter BCRP hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht bekannt.

In-vitro-Daten zeigen, dass Netupitant ein P-gp-Inhibitor ist. In einer an gesunden freiwilligen Probanden durchgeführten Studie hat Netupitant keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem P-gp-Substrat Digoxin gezeigt, erhöhte aber dessen C<sub>max</sub> um den Faktor 1,09 [90 %-KI 0,9-1,31]. Es wird nicht ausgeschlossen, dass dieser Effekt bei Krebspatienten ausgeprägter und dann klinisch relevant sein kann, insbesondere bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen. Daher wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant mit Digoxin oder mit anderen P-gp-Substraten wie Dabigatran oder Colchicin kombiniert wird.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen unter der Behandlung mit Netupitant/Palonosetron-Kapseln nicht schwanger sein und auch nicht schwanger werden. Bei allen prämenopausalen Frauen ist vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

#### *Netupitant*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Netupitant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, unter anderem teratogene Wirkungen am Kaninchen ohne Sicherheitsabstand, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Palonosetron*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Palonosetron in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Netupitant/Palonosetron-Kapseln sind während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Palonosetron oder Netupitant in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Netupitant/Palonosetron-Kapseln sollen während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

### Fertilität

#### *Netupitant*

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

#### *Palonosetron*

In einer Studie an Ratten wurde eine Degeneration des Epithels der Samenkanälchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Netupitant/Palonosetron-Kapseln haben mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da es unter der Behandlung zu Benommenheit, Somnolenz oder Ermüdung kommen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn solche Symptome auftreten.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter den Netupitant/Palonosetron-Kapseln häufig berichtete Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Ermüdung (1,2 %).

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Körpersystemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben basieren auf folgender Konvention:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Zystitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Neutropenie	Leukopenie
		Leukozytose	Lymphozytose
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetit vermindert	Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlaflosigkeit	Akute Psychose
			Stimmungsänderung
			Schlafstörung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Benommenheit/ Schwindelgefühl	Hypästhesie
			Somnolenz
<i>Augenerkrankungen</i>			Konjunktivitis
			Verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Herzkrankungen</i>		Atrioventrikulärer Block ersten Grades	Arrhythmie
		Kardiomyopathie	Atrioventrikulärer Block zweiten Grades
		Überleitungsstörung	Linksschenkelblock
		Tachykardie	Rechtsschenkelblock
			Mitralklappeninsuffizienz
			Myokardischämie
			Ventrikuläre Extrasystolen
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypertonie	Flush
			Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Schluckauf	



<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation	Aufgetriebener Bauch	Mundtrockenheit
		Bauchschmerzen	Dysphagie
		Diarrhoe	Aufstoßen
		Dyspepsie	Hämorrhoiden
		Flatulenz	Zunge belegt
		Übelkeit	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Alopezie	Erythem
		Urtikaria	Pruritus
			Ausschlag
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Rückenschmerzen
			Schmerzen in den Gliedmaßen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Ermüdung	Asthenie	Wärmegefühl
			Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs
			Anomaler Geschmack des Arzneimittels
<i>Untersuchungen</i>		Lebertransaminasen erhöht	Bilirubin im Blut erhöht
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
		Kreatinin im Blut erhöht	Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht
		Elektrokardiogramm QT verlängert	Blutharnstoff erhöht
			Elektrokardiogramm ST-Streckensenkung
			Elektrokardiogramm ST-T-Strecke abnormal
			Myoglobin im Blut erhöht
			Neutrophilenzahl erhöht
			Troponin erhöht

Aus nach der Markteinführung erhobenen Daten geht hervor, dass das Nebenwirkungsprofil generell dem Profil ähnelt, das in klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Netupitant*

Netupitant, der neuen Komponente der Fixkombination, sind keine häufig auftretenden Nebenwirkungen zuzuschreiben.

##### *Palonosetron*

Über Fälle von Obstipation mit Stuhlimpaktion, die eine stationäre Behandlung erforderlich machte, wurde im Zusammenhang mit der Gabe von Palonosetron 0,75 mg berichtet.

Darüber hinaus wurde unter oral angewendetem Palonosetron noch über Augenschwellung, Dyspnoe und Myalgie als Nebenwirkungen berichtet, während der Entwicklung dieses Arzneimittels wurden diese Erscheinungen jedoch nicht beobachtet. Alle diese Nebenwirkungen traten gelegentlich auf.

Aus der Anwendung von intravenös appliziertem Palonosetron nach dem Inverkehrbringen liegen sehr seltene Fälle von Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen und Schock vor. Anzeichen sind u. a. Nesselsucht, Juckreiz, Angioödem, niedriger Blutdruck, Engegefühl im Rachen, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe und Bewusstlosigkeit.

Ferner liegen Berichte über ein Serotonin-Syndrom vor. Anzeichen sind u. a. Tremor, Agitiertheit, Schweißausbruch, myoklonische Bewegungen, Hypertonie und Fieber

#### *Kombinationskapsel mit Netupitant und Palonosetronhydrochlorid*

Dieses Arzneimittel kann Spuren von (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Soja enthalten. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja sollten daher engmaschig auf Anzeichen allergischer Reaktionen überwacht werden. Anzeichen sind u. a. Nesselsucht, Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot oder Schluckbeschwerden, Anschwellen von Mund, Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen und gelegentlich auch ein Blutdruckabfall.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Auf der Grundlage von Erfahrungen bei gesunden Probanden, die oralem Netupitant in einer Dosis von 600 mg in Kombination mit Palonosetron 1,50 mg ausgesetzt waren, bestehen die möglichen akuten Symptome einer Überdosierung in Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Obstipation, Angst, Herzklopfen, euphorischer Stimmung und Schmerzen in den Beinen. Im Falle einer Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen, und der Patient ist allgemein unterstützend zu behandeln und zu überwachen. Wegen der antiemetischen Aktivität von Netupitant und Palonosetron ist unter Umständen mit Arzneimitteln keine effektive Emesis auslösbar. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Palonosetron und Netupitant ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Überdosierung.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten; ATC-Code: A04AA55

#### Wirkmechanismus

Netupitant ist ein selektiver Antagonist an humanen Substanz P/Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-Rezeptoren.

Palonosetron ist ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist mit hoher Bindungsaffinität zu diesem Rezeptor und geringer oder fehlender Affinität zu anderen Rezeptoren. Chemotherapeutika rufen durch Stimulation der Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms Übelkeit und Erbrechen hervor. Serotonin aktiviert anschließend 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf vagalen Afferenzen, wodurch der Brechreflex ausgelöst wird.

Eine verzögert auftretende Emesis wurde mit der Aktivierung der (im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten) Tachykinin-Familie-Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-Rezeptoren durch Substanz P in Zusammenhang gebracht. Wie in Studien *in vitro* und *in vivo* gezeigt wurde, hemmt Netupitant durch Substanz P vermittelte Reaktionen.

Es wurde gezeigt, dass Netupitant die Blut-Hirn-Schranke mit einer striatalen NK<sub>1</sub>-Rezeptorbelegung von 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % und 76,0 % zu den Zeitpunkten 6, 24, 48, 72 bzw. 96 Stunden nach Gabe von 300 mg Netupitant überwindet.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei separaten zulassungsrelevanten Studien wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Akynzeo in Kombination mit Dexamethason die akute und verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen bei stark und mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung verhindert.

#### *Studie bei stark emetogener Chemotherapie (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)*

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie an 694 Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Einmalgaben von oral angewendetem Netupitant in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron bei Krebspatienten, die ein Chemotherapieschema unter Einschluss von Cisplatin (mediane Dosis = 75 mg/m<sup>2</sup>) erhielten, mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron verglichen. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Akynzeo erfolgte bei 135 Patienten, die eine orale Einmalgabe (Netupitant 300 mg und Palonosetron 0,5 mg) erhielten, im Vergleich zu 136 Patienten, die oral angewendetes Palonosetron 0,5 mg allein erhielten.

Die Behandlungsschemata für den Akynzeo-Arm und den Arm mit Palonosetron 0,5 mg sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 2: Orales antiemetisches Behandlungsschema — HEC-Studie**

<b>Behandlungsschema</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tage 2 bis 4</b>
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg einmal täglich
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg zweimal täglich

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Rate mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) (definiert als keine Emesis-Episoden, keine Notfallmedikation) innerhalb von 120 Stunden (Gesamtphase) nach Beginn der Gabe der stark emetogenen Chemotherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus dieser Studie ist in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Prozentualer Anteil ansprechender Patienten nach Behandlungsgruppe und Phase unter einer Chemotherapie auf Cisplatin-Basis**

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	p-Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>			
Komplettes Ansprechen Gesamtphase <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
<b>Wichtigste sekundäre Endpunkte</b>			
Komplettes Ansprechen Akutphase <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Verzögerte Phase <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Keine Emesis Akutphase	98,5	89,7	0,007
Verzögerte Phase	91,9	80,1	0,006
Gesamtphase	91,1	76,5	0,001
Keine nennenswerte Übelkeit Akutphase	98,5	93,4	0,050
Verzögerte Phase	90,4	80,9	0,004
Gesamtphase	89,6	79,4	0,021

<sup>‡</sup>Akutphase: 0 bis 24 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

<sup>†</sup>Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

<sup>§</sup>Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

*Studie bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC)*

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, verumkontrollierten Parallelgruppenstudie zum Nachweis der Überlegenheit wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmalgabe von Akynzeo mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg bei Krebspatienten verglichen, bei denen zur Behandlung eines soliden malignen Tumors der erste Zyklus eines Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapieschemas vorgesehen war. Zur Zeit der Studiendurchführung galten Anthracyclin-/Cyclophosphamid-haltige Chemotherapieschemata als mäßig emetogen. In jüngsten Leitlinien wurden diese zu stark emetogenen Schemata hochgestuft. Alle Patienten erhielten eine orale Einmalgabe Dexamethason.

**Tabelle 4: Orales antiemetisches Behandlungsschema – MEC-Studie**

Behandlungsschema	Tag 1	Tage 2 bis 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg Palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Keine antiemetische Behandlung
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Keine antiemetische Behandlung

Nach Abschluss von Zyklus 1 hatten die Patienten die Möglichkeit, an einer mehrzyklischen Verlängerung mit derselben Behandlung teilzunehmen, die ihnen in Zyklus 1 zugewiesen worden war. Es gab keine vorab festgelegte Obergrenze für die bei einem bestimmten Patienten mögliche Anzahl aufeinander folgender Wiederholungszyklen. Insgesamt 1.450 Patienten (Akynzeo n = 725; Palonosetron n = 725) erhielten eine Studienmedikation. Von diesen führten 1.438 Patienten (98,8 %) Zyklus 1 zu Ende, und 1.286 Patienten (88,4 %) setzten die Behandlung im Rahmen der mehrzyklischen Verlängerung fort. Insgesamt 907 Patienten (62,3 %) schlossen die mehrzyklische Verlängerung mit bis zu maximal acht Behandlungszyklen ab. Insgesamt 724 Patienten (99,9 %) wurden mit Cyclophosphamid behandelt. Alle Patienten wurden zusätzlich entweder mit Doxorubicin (68,0 %) oder mit Epirubicin (32,0 %) behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die CR-Rate in der verzögerten Phase, d. h. 25-120 Stunden nach Beginn der Gabe der Chemotherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus dieser Studie ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 5: Prozentualer Anteil ansprechender Patienten nach Behandlungsgruppe und Phase unter einer Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie – Zyklus 1**

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-Wert*
Primärer Endpunkt			
Komplettes Ansprechen Verzögerte Phase <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Wichtigste sekundäre Endpunkte			
Komplettes Ansprechen Akutphase <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Gesamtphase <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Keine Emesis Akutphase	90,9	87,3	0,025
Verzögerte Phase	81,8	75,6	0,004
Gesamtphase	79,8	72,1	< 0,001
Keine nennenswerte Übelkeit Akutphase	87,3	87,9	n.s.
Verzögerte Phase	76,9	71,3	0,014
Gesamtphase	74,6	69,1	0,020

\* p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region.

<sup>‡</sup> Akutphase: 0 bis 24 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

<sup>†</sup> Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

<sup>§</sup> Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

Die Patienten setzten die Behandlung im Rahmen der mehrzyklischen Verlängerung über bis zu 7 weitere Chemotherapiezyklen fort. Die antiemetische Aktivität von Akynzeo blieb bei denjenigen Patienten, die in jedem von mehreren Zyklen weiterbehandelt wurden, in allen Wiederholungszyklen erhalten.

Der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten wurde mithilfe des Fragebogens „Functional Living Index–Emesis“ (FLIE) erhoben. Der prozentuale Anteil von Patienten, die insgesamt keinen Einfluss auf den Alltag angaben, war in der Akynzeo-Gruppe (78,5 %) um 6,3 % höher (p-Wert = 0,005) als in der Palonosetron-Gruppe (72,1 %).

*Mehrzyklische Sicherheitsstudie an Patienten, die entweder eine stark emetogene Chemotherapie oder eine mäßig emetogene Chemotherapie erhielten*

In einer separaten Studie wurden insgesamt 413 Patienten, die initiale und Wiederholungszyklen einer Chemotherapie (einschließlich Schemata auf Carboplatin-, Cisplatin-, Oxaliplatin- und Doxorubicin-Basis) erhielten, randomisiert und erhielten entweder Akynzeo (n = 309) oder Aprepitant und Palonosetron (n = 104). Die Sicherheit und Wirksamkeit blieben in allen Zyklen erhalten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Akynzeo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis und mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Netupitant*

Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit von Netupitant beim Menschen liegen nicht vor; auf der Grundlage von Daten aus zwei Studien mit intravenös angewendetem Netupitant wird die Bioverfügbarkeit beim Menschen auf über 60 % geschätzt.

In Studien mit oraler Einmalgabe war Netupitant zwischen 15 Minuten und 3 Stunden nach der Einnahme im Plasma messbar. Die Plasmakonzentrationen folgten einer Resorptionskinetik erster Ordnung und erreichten den  $C_{\max}$ -Wert nach etwa 5 Stunden. Für Dosen zwischen 10 mg und 300 mg fand sich ein überproportionaler Anstieg der  $C_{\max}$  und AUC-Parameter.

Bei 82 gesunden Probanden, die eine orale Einmalgabe Netupitant 300 mg erhielten, betrug die maximale Netupitant-Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ )  $486 \pm 268$  ng/ml (Mittelwert  $\pm$  SD), die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $T_{\max}$ ) 5,25 Stunden und die AUC

$15.032 \pm 6.858$  h.ng/ml. In einer gepoolten Auswertung zeigten Frauen im Vergleich zu Männern eine größere Exposition gegenüber Netupitant; es fand sich ein 1,31-facher Anstieg der  $C_{\max}$ , eine 1,02-fache Vergrößerung der AUC und eine 1,36-fache Verlängerung der Halbwertszeit.

Die  $AUC_{0-\infty}$  und die  $C_{\max}$  von Netupitant stiegen nach einer fettreichen Mahlzeit um den Faktor 1,1 bzw. 1,2 an.

#### *Palonosetron*

Nach oraler Gabe wird Palonosetron gut resorbiert, wobei seine absolute Bioverfügbarkeit 97 % erreicht. Nach oraler Einmalgabe einer gepufferten Lösung waren die mittleren maximalen Palonosetron-Konzentrationen ( $C_{\max}$ ) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) im Dosisbereich von 3,0 bis 80  $\mu$ g/kg bei gesunden Probanden dosisproportional.

Bei 36 gesunden männlichen und weiblichen Probanden, die eine orale Einmalgabe von 0,5 mg Palonosetron erhielten, betrug die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ )  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (Mittelwert  $\pm$  SD) und die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $T_{\max}$ )  $5,1 \pm 1,7$  Stunden. Bei weiblichen Probanden (n = 18) war die mittlere AUC um 35 % größer und die mittlere  $C_{\max}$  um 26 % höher als bei männlichen Probanden (n = 18). Bei 12 Krebspatienten, die eine Stunde vor der Chemotherapie eine orale Einmalgabe von 0,5 mg Palonosetron erhielten, betrug die  $C_{\max}$   $0,93 \pm 0,34$  ng/ml und die  $T_{\max}$   $5,1 \pm 5,9$  Stunden. Die AUC war bei Krebspatienten um 30 % größer als bei gesunden Probanden. Eine fettreiche Mahlzeit hatte auf die  $C_{\max}$  und AUC von oral angewendetem Palonosetron keinen Einfluss.

### Verteilung

#### *Netupitant*

Nach oraler Einmalgabe von 300 mg war die Verteilungskinetik von Netupitant bei Krebspatienten charakterisiert durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer geschätzten medianen systemischen Clearance von 20,5 l/h und einem großen Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (486 l). Bei

Konzentrationen von 10 bis 1.500 ng/ml beträgt die Plasmaproteinbindung von Netupitant und seinen zwei Hauptmetaboliten M1 und M3 beim Menschen > 99 %. Der dritte Hauptmetabolit M2 liegt zu > 97 % an Plasmaproteine gebunden vor.

#### *Palonosetron*

Palonosetron besitzt ein Verteilungsvolumen von etwa  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Palonosetron liegt zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden vor.

#### Biotransformation

##### *Netupitant*

Bei oralen Netupitant-Dosen ab 30 mg wurden im menschlichen Plasma drei Metaboliten nachgewiesen (das Desmethyl-Derivat M1, das N-Oxid-Derivat M2 und das OH-Methyl-Derivat M3). *In-vitro*-Untersuchungen zur Metabolisierung lassen darauf schließen, dass CYP3A4 und in geringerem Umfang auch CYP2D6 und CYP2C9 an der Metabolisierung von Netupitant beteiligt sind. Über 96 h nach oraler Einmalgabe von 300 mg Netupitant lagen die mittleren Plasma-Netupitant/Plasma-Radioaktivitäts-Quotienten zwischen 0,13 und 0,49. Die Quotienten waren zeitabhängig, wobei die Werte ab 24 h nach der Einnahme graduell abnahmen, was auf eine rasche Metabolisierung von Netupitant hinweist. Die mittlere  $C_{max}$  von M1, M2 und M3 betrug etwa 11 %, 47 % bzw. 16 % der  $C_{max}$  der Muttersubstanz; M2 wies im Vergleich zur Muttersubstanz die kleinste AUC auf (14 %), während die AUC von M1 und M3 etwa 29 % bzw. 33 % der AUC der Muttersubstanz betrug. Die Metaboliten M1, M2 und M3 erwiesen sich in einem pharmakodynamischen Tiermodell alle als pharmakologisch aktiv, wobei M3 der wirkstärkste und M2 der Metabolit mit der geringsten Aktivität war.

##### *Palonosetron*

Palonosetron wird über verschiedene Wege eliminiert, wobei etwa 50 % zu zwei primären Metaboliten metabolisiert werden: N-Oxid-Palonosetron und 6-S-Hydroxypalonosetron. Diese Metaboliten besitzen jeweils weniger als 1 % der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-antagonisierenden Aktivität von Palonosetron. *In-vitro*-Untersuchungen zur Metabolisierung lassen darauf schließen, dass CYP2D6 und in geringerem Umfang auch CYP3A4 und CYP1A2 an der Metabolisierung von Palonosetron beteiligt sind. Die klinisch-pharmakokinetischen Parameter differieren jedoch zwischen langsamen (*poor*) und schnellen (*extensive*) Metabolisierern von CYP2D6-Substraten nicht signifikant.

#### Elimination

##### *Netupitant*

Nach Einmalgabe von Akynzeo erfolgt die Elimination von Netupitant aus dem Körper multiexponentiell, mit einer scheinbaren mittleren Eliminationshalbwertszeit von 88 Stunden bei Krebspatienten. Die renale Clearance ist kein bedeutsamer Eliminationsweg für Netupitant bzw. seine Metaboliten. Der mittlere Anteil einer oralen Netupitant-Dosis, der unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, beträgt weniger als 1 %; insgesamt wurden 3,95 % der radioaktiven Dosis im Urin und 70,7 % in den Fäzes wiedergefunden. Etwa die Hälfte der als [14C]-Netupitant oral applizierten Radioaktivität wurde innerhalb von 120 h nach der Applikation im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Die Hochrechnung ergab, dass die Elimination über beide Ausscheidungswege bis zum Tag 29-30 nach der Applikation abgeschlossen ist.

##### *Palonosetron*

Nach oraler Einmalgabe von 0,75 mg [14C]-Palonosetron an sechs gesunde Probanden wurden 85 % bis 93 % der gesamten Radioaktivität mit dem Urin und 5 % bis 8 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Menge an unverändertem Palonosetron, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, betrug etwa 40 % der gegebenen Dosis. Bei gesunden Probanden, denen Palonosetron-Kapseln zu 0,5 mg gegeben wurden, betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Palonosetron  $37 \pm 12$  Stunden (Mittelwert  $\pm$  SD), und bei Krebspatienten lag die  $t_{1/2}$  bei  $48 \pm 19$  Stunden. Nach intravenöser Einmalgabe von etwa 0,75 mg Palonosetron betrug die Gesamtkörperclearance von Palonosetron bei

gesunden Probanden  $160 \pm 35$  ml/h/kg (Mittelwert  $\pm$  SD) und die renale Clearance  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

### Spezielle Patientengruppen

#### Eingeschränkte Leberfunktion

##### *Netupitant*

Die maximalen Konzentrationen und die Gesamtexposition von Netupitant waren bei Patienten mit leicht ( $n = 8$ ), mäßig ( $n = 8$ ) und stark ( $n = 2$ ) eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu entsprechenden lebergesunden Probanden erhöht; allerdings bestand sowohl bei den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion als auch bei den lebergesunden Probanden eine ausgeprägte individuelle Variabilität. Die Exposition gegenüber Netupitant ( $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-\infty}$ ) war im Vergleich zu den entsprechenden lebergesunden Probanden bei den Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion um 11 %, 28 % bzw. 19 % und bei den Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 70 %, 88 % bzw. 143 % höher. Somit ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 9$ ) vor.

##### *Palonosetron*

Eine Einschränkung der Leberfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtkörperclearance von Palonosetron im Vergleich zu gesunden Probanden. Zwar ist die terminale Eliminationshalbwertszeit von Palonosetron bei den Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die mittlere systemische Exposition gegenüber Palonosetron erhöht, doch begründet dies keine Dosisreduktion.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

##### *Netupitant*

Spezielle Studien zur Untersuchung von Netupitant bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt. In der ADME-Studie (Untersuchung der Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination) wurden weniger als 5 % von Netupitant und allen seinen Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, und weniger als 1 % der Netupitant-Dosis wurde unverändert mit dem Urin eliminiert. Nach Einmalgabe ist daher davon auszugehen, dass eine allfällige Kumulation von Netupitant oder seinen Metaboliten vernachlässigbar ist. Zudem ergab die populationspharmakokinetische Studie keine Korrelation zwischen PK-Parametern von Netupitant und Markern einer Nierenfunktionsstörung.

##### *Palonosetron*

Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28 %. In einer populationspharmakokinetischen Studie wiesen Patienten mit einer verminderten Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) auch eine verminderte Palonosetron-Clearance auf; es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Reduktion die Palonosetron-Exposition nicht nennenswert verändert.

Daher kann Akynzeo bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosierungsanpassung angewendet werden.

Weder Netupitant noch Palonosetron wurden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Palonosetron

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern kann. In einer Toxizitätsstudie an Ratten stand Palonosetron nach einmonatiger wiederholter oraler Verabreichung in Zusammenhang mit einer Degeneration des Epithels der Samenkanälchen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6). Palonosetron ist nicht mutagen. Hohe Dosen Palonosetron (jede Dosis führte mindestens zur 15-fachen therapeutischen Exposition beim Menschen), die täglich über zwei Jahre gegeben wurden, führten vermehrt zu Lebertumoren, endokrinen Neoplasien (in Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas, Nebennierenmark) und Hauttumoren bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig bekannt, aber aufgrund der verwendeten hohen Dosierungen und da das Arzneimittel beim Menschen zur einmaligen Anwendung vorgesehen ist, werden diese Ergebnisse als für den Menschen nicht relevant bewertet.

#### Netupitant und dessen Kombination mit Palonosetron

Präklinische Effekte basierend auf Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden nur nach Expositionen beobachtet, die über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Nach wiederholter Gabe von Netupitant wurde bei Ratten und Hunden Phospholipidose (schaumige Makrophagen) beobachtet. Nach der Erholungsphase waren die Effekte reversibel oder teilweise reversibel. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Netupitant und seine Metaboliten sowie die Kombination mit Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern können. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Netupitant lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Nach täglicher Gabe von Netupitant in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag und höher während der Organogeneseperiode wurden bei Kaninchen vermehrt fetale Stellungsanomalien der Gliedmaßen und Pfoten, fusionierte Sternebrae und Agenesie des akzessorischen Lungenlappens beobachtet. In einer Dosisfindungs-Pilotstudie an Kaninchen wurden bei vier Feten aus einem Wurf in der Gruppe, die 30 mg/kg/Tag erhielt, Gaumenspalten, Mikrophthalmie und Aphakie beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt. Zum Durchtritt durch die Plazentaschranke und zur Laktation liegen aus tierexperimentellen Studien mit Netupitant keine Daten vor. Netupitant ist nicht mutagen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Hartkapselinhalt

##### *Netupitant-Tabletten*

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Saccharose(mono/di/tri)laurat

Povidon (K-30)

Croscarmellose-Natrium

Siliciumdioxid-Hydrat  
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### *Palonosetron-Weichkapsel*

##### Weichkapselinhalt

Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I)  
Glycerol  
Polyglyceroldioleat  
Gereinigtes Wasser  
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E 320)

##### Weichkapselhülle

Gelatine  
Glycerol  
Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)  
Sorbitan  
Titandioxid (E 171)

##### Hartkapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

##### Druckfarbe

Verestertes Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Propylenglycol (E 1520)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung.

Packungsgröße: eine Hartkapsel oder 4 x 1 Hartkapsel in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland.

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2015  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Januar 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant (als Dihydrochlorid), was 197,5 mg Netupitant entspricht, und 0,25 mg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml Lösung 4,7 mg Fosnetupitant, entsprechend 3,95 mg Netupitant, und 0,005 mg Palonosetron.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält etwa 24,8 mg Natrium.

Nach Rekonstitution und Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält die fertige Lösung ungefähr 202 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis weißliches amorphes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 235 mg/0,25 mg (Inhalt einer Durchstechflasche Pulver, rekonstituiert und verdünnt) und ist als Infusion über 30 Minuten zu geben. Die Infusion ist etwa 30 Minuten vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus zu beginnen (siehe Abschnitt 6.6).

Am Ende der Infusion ist die Infusionsleitung mit der gleichen Trägerlösung zu spülen, damit sichergestellt ist, dass die vollständige Menge des Arzneimittels gegeben wurde.

Die empfohlene orale Dexamethason-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung der Kombination Fosnetupitant und Palonosetronhydrochlorid um etwa 50 % zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5 und Behandlungsschema der klinischen Studien in Abschnitt 5.1).

## Spezielle Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Wegen der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe und der bei Patienten über 75 Jahren begrenzten Erfahrungen ist bei Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis starker Einschränkung der Nierenfunktion wird eine Dosierungsanpassung nicht als erforderlich erachtet. Die renale Ausscheidung ist bei Netupitant vernachlässigbar. Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28 %. Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde die Pharmakokinetik von Palonosetron oder Netupitant nicht untersucht, und es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit der Kombination Fosnetupitant und Palonosetronhydrochlorid bei diesen Patienten vor. Daher sollte die Anwendung bei diesen Patienten vermieden werden.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5-8) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 9$ ) vor. Da die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit einer erhöhten Exposition gegenüber Netupitant verbunden sein kann, sollte dieses Arzneimittel bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Akynzeo bei Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll intravenös gegeben werden. Die intravenöse Anwendung soll vorzugsweise in Form einer über 30 Minuten laufenden intravenösen Infusion erfolgen (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Obstipation

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Gabe überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Serotonin-Syndrom

Unter der Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-

Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome (siehe Abschnitt 4.8).

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Studie mit EKG-Befundung wurde an gesunden erwachsenen männlichen und weiblichen freiwilligen Probanden durchgeführt, die oral angewendetes Netupitant in einer Dosierung von 200 mg oder 600 mg in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron in einer Dosierung von 0,5 mg bzw. 1,5 mg erhielten. Die Studie zeigte keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf EKG-Parameter: der größte Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls betrug 7,0 ms (einseitige obere 95 %-Konfidenzgrenze 8,8 ms) und wurde 16 Stunden nach Gabe supratherapeutischer Dosen (600 mg Netupitant und 1,5 mg Palonosetron) beobachtet. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze der Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls lag über einen Zeitraum von 2 Tagen nach Gabe des Arzneimittels zu allen Zeitpunkten durchweg innerhalb von 10 ms.

Da die Kombination Netupitant und Palonosetronhydrochlorid jedoch einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten enthält, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QT-Intervall verlängern, bzw. bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zur Entwicklung einer Verlängerung des QT-Intervalls neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter (kongestiver) Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Überleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder zu Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung korrigiert werden.

Außer im Zusammenhang mit einer weiteren Chemotherapeutika-Gabe soll dieses Arzneimittel in den Tagen nach der Chemotherapie nicht zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

Es soll nicht zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie eingesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, da bei diesen Patienten nur begrenzte Daten vorliegen.

Bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind

Netupitant ist ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor und kann die Exposition gegenüber Chemotherapeutika erhöhen, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten die Patienten daraufhin überwacht werden, ob es unter Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Irinotecan, vermehrt zu toxischen Wirkungen kommt. Zudem kann Netupitant auch die Wirksamkeit von Chemotherapeutika beeinträchtigen, zu deren Aktivierung eine Metabolisierung durch CYP3A4 erforderlich ist.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 24,8 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,24 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Nach Rekonstitution und Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält die fertige Lösung etwa 202 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 10,1 % der von der WHO empfohlenen Tageshöchstmenge von 2 g für einen Erwachsenen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Nach intravenöser Gabe wird Fosnetupitant rasch zu Netupitant umgewandelt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nach der Anwendung von intravenösem Fosnetupitant sind bei Wirkstoffen wahrscheinlich, die mit oralem Netupitant interagieren. Die folgende Information stammt aus Studien mit oralem Netupitant und Studien mit intravenösem Fosnetupitant.

Beim Menschen wird Netupitant in erster Linie durch hepatische Metabolisierung eliminiert, welche durch CYP3A4 vermittelt wird, wobei nur eine marginale renale Ausscheidung erfolgt. In einer Dosierung von 300 mg ist Netupitant beim Menschen ein Substrat und mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Palonosetron wird sowohl durch renale Ausscheidung als auch über Stoffwechselwege aus dem Körper eliminiert, wobei letztere über mehrere CYP-Enzyme vermittelt werden. Palonosetron wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert, während die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 nur geringfügig an der Metabolisierung beteiligt sind. Basierend auf *In-vitro*-Studien werden Cytochrom P450-Isoenzyme von Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder gehemmt noch induziert.

### Wechselwirkung zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron

Zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

### Wechselwirkung mit CYP3A4-Substraten

#### *Dexamethason*

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg Netupitant oder einer intravenösen Einzeldosis von 235 mg Fosnetupitant zusammen mit einem Dexamethason-Schema (20 mg an Tag 1, anschließend 8 mg zweimal täglich von Tag 2 bis Tag 4) erhöhte die Exposition gegenüber Dexamethason zeit- und dosisabhängig in signifikantem Umfang. Bei gleichzeitiger Gabe von 300 mg Netupitant oder 235 mg Fosnetupitant vergrößerte sich die  $AUC_{84-\infty}$  (Tag 4) von Dexamethason um den Faktor 2,4. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason unverändert.

Daher sollte die orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung der Kombination Fosnetupitant und Palonosetronhydrochlorid um etwa 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Chemotherapeutika (Docetaxel, Etoposid, Cyclophosphamid)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Netupitant/Palonosetron-Kapseln war die Exposition gegenüber Docetaxel und Etoposid um 37 % bzw. 21 % erhöht. Für Cyclophosphamid wurde nach gleichzeitiger Gabe von Netupitant keine konsistente Beeinflussung beobachtet.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Bei Anwendung zusammen mit einer oralen Einmalgabe von 60 µg Ethinylestradiol und 300 µg Levonorgestrel hatten die Netupitant/Palonosetron-Kapseln keinen nennenswerten Einfluss auf die AUC von Ethinylestradiol und vergrößerte die AUC von Levonorgestrel um den Faktor 1,4; klinische Auswirkungen auf die Wirksamkeit der hormonalen Kontrazeption sind unwahrscheinlich. Relevante Veränderungen der Netupitant- und Palonosetron-Pharmakokinetik wurden nicht beobachtet.

#### *Erythromycin und Midazolam*

Die Exposition gegenüber Erythromycin bzw. Midazolam war bei gleichzeitiger Anwendung der jeweiligen Substanz und oral angewendetem Netupitant auf das etwa 1,3- bzw. 2,4-Fache erhöht. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war von der gleichzeitigen Anwendung von Midazolam bzw. Erythromycin unbeeinflusst. Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sollten berücksichtigt werden,

wenn diese Wirkstoffe gleichzeitig mit der Kombination Netupitant und Palonosetronhydrochlorid angewendet werden.

#### Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter SSRI wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram oder Escitalopram und SNRI wie Venlafaxin oder Duloxetin) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.4).

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Akynzeo

Netupitant wird in erster Linie durch CYP3A4 metabolisiert; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die CYP3A4-Aktivität hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentrationen von Netupitant beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden. Außerdem sollte dieses Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Einfluss von Ketoconazol und Rifampicin

Bei Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol zusammen mit oral angewendeten Netupitant/Palonosetron-Kapseln nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 1,8 und die C<sub>max</sub> um den Faktor 1,3 im Vergleich zur alleinigen Gabe von Akynzeo zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron.

Bei Anwendung des CYP3A4-Induktors Rifampicin zusammen mit oral angewendetem Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 5,2 und die C<sub>max</sub> um den Faktor 2,6 ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden.

#### Weitere Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass Fosnetupitant/Palonosetron Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, in Wechselwirkung tritt. Netupitant ist kein Substrat für P-gp. Nach Gabe von Netupitant an Tag 8 einer 12-tägigen Behandlung mit Digoxin wurden keine Veränderungen der Digoxin-Pharmakokinetik beobachtet.

Eine Hemmung des Effluxtransporters BCRP durch Fosnetupitant, Netupitant und dessen Metaboliten ist unwahrscheinlich und ist, wenn es dazu kommen sollte, von geringer klinischer Relevanz.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Fosnetupitant UGT2B7/UGT2B15 hemmt und Netupitant UGT2B7; das Ausmaß einer solchen Wirkung unter klinischen Bedingungen ist nicht bekannt. Es wird daher zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant und Fosnetupitant zusammen mit einem oralen Substrat dieses Enzyms (z. B. Zidovudin, Valproinsäure, Morphin) angewendet wird.

*In-vitro*-Daten lassen darauf schließen, dass Netupitant den Effluxtransporter BCRP hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht bekannt.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Netupitant ein P-gp-Inhibitor ist. In einer an gesunden freiwilligen Probanden durchgeführten Studie hat Netupitant keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem P-gp-Substrat Digoxin gezeigt, erhöhte aber dessen C<sub>max</sub> um den Faktor 1,09 [90 %-KI 0,9-1,31]. Es wird nicht ausgeschlossen, dass dieser Effekt bei Krebspatienten ausgeprägter und dann klinisch relevant sein kann, insbesondere bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen. Daher wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant mit Digoxin oder mit anderen P-gp-Substraten wie Dabigatran oder Colchicin kombiniert wird.



## Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Akynzeo enthält den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten Palonosetron, der die Verlängerung des QT-Intervalls vergrößern kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie u. a. Levofloxacin, Amitriptylin, Alfuzosin, Azithromycin, Arsen(III)-oxid, ist daher Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Darüber hinaus ist Vorsicht geboten, wenn Fosnetupitant/Palonosetron gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie Hypokaliämie auslösen, wie Ampicillin, Salbutamol, Terbutalin, Furosemid, Thiazide, oder zu Bradykardie führen, wie Betablocker, Verapamil, Diltiazem, Digitalis und Antiarrhythmika.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen unter der Behandlung mit Fosnetupitant/Palonosetron Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht schwanger sein und auch nicht schwanger werden. Bei allen prämenopausalen Frauen ist vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

##### *Fosnetupitant*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Fosnetupitant oder Netupitant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, unter anderem teratogene Wirkungen am Kaninchen ohne Sicherheitsabstand, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

##### *Palonosetron*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Palonosetron in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Akynzeo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Palonosetron oder Netupitant in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Akynzeo soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

#### Fertilität

##### *Fosnetupitant*

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

##### *Palonosetron*

In einer Studie an Ratten wurde eine Degeneration des Epithels der Samenkanälchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Akynzeo hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da es unter der Behandlung zu Benommenheit, Somnolenz oder Ermüdung kommen

kann, sollten die Patienten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn solche Symptome auftreten.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Akynzeo häufig berichtete Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Ermüdung (1,2 %). Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Körpersystemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben basieren auf folgender Konvention:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Zystitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Neutropenie	Leukopenie
		Leukozytose	Lymphozytose
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetit vermindert	Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlaflosigkeit	Akute Psychose
			Stimmungsänderung
			Schlafstörung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Benommenheit/ Schwindelgefühl	Hypästhesie
			Somnolenz
<i>Augenerkrankungen</i>			Konjunktivitis
			Verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Herzkrankungen</i>		Atrioventrikulärer Block ersten Grades	Arrhythmie
		Kardiomyopathie	Atrioventrikulärer Block zweiten Grades
		Überleitungsstörung	Linksschenkelblock
		Tachykardie	Rechtsschenkelblock
			Mitralklappeninsuffizienz
			Myokardischämie
			Ventrikuläre Extrasystolen
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypertonie	Flush
			Hypotonie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Schluckauf	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation	Aufgetriebener Bauch	Mundtrockenheit
		Bauchschmerzen	Dysphagie
		Diarrhoe	Aufstoßen
		Dyspepsie	Hämorrhoiden
		Flatulenz	Zunge belegt
		Übelkeit	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Alopezie	Erythem
		Urtikaria	Pruritus
			Ausschlag
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Rückenschmerzen
			Schmerzen in den Gliedmaßen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Ermüdung	Asthenie	Wärmegefühl
			Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs
			Anomaler Geschmack des Arzneimittels
<i>Untersuchungen</i>		Lebertransaminasen erhöht	Bilirubin im Blut erhöht
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
		Kreatinin im Blut erhöht	Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht
		Elektrokardiogramm QT verlängert	Blutharnstoff erhöht
			Elektrokardiogramm ST-Streckensenkung
			Elektrokardiogramm ST-T-Strecke abnormal
			Myoglobin im Blut erhöht
			Neutrophilenzahl erhöht
			Troponin erhöht

Aus nach der Markteinführung erhobenen Daten geht hervor, dass das Nebenwirkungsprofil generell dem Profil ähnelt, das in klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Netupitant*

Netupitant, der neuen Komponente der Fixkombination, sind keine häufig auftretenden Nebenwirkungen zuzuschreiben.

##### *Palonosetron*

Über Fälle von Obstipation mit Stuhlimpaktion, die eine stationäre Behandlung erforderlich machte, wurde im Zusammenhang mit der Gabe von Palonosetron 0,75 mg berichtet.

Darüber hinaus wurde unter oral angewendetem Palonosetron noch über Augenschwellung, Dyspnoe und Myalgie als Nebenwirkungen berichtet, während der Entwicklung der Kombination Netupitant und Palonosetronhydrochlorid wurden diese Erscheinungen jedoch nicht beobachtet. Alle diese Nebenwirkungen traten gelegentlich auf.

Aus der Anwendung von intravenös appliziertem Palonosetron nach dem Inverkehrbringen liegen sehr seltene Fälle von Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen und Schock vor. Anzeichen sind u. a. Nesselsucht, Juckreiz, Angioödem, niedriger Blutdruck, Engegefühl im Rachen, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe und Bewusstlosigkeit.

Es liegen Berichte über ein Serotonin-Syndrom unter Palonosetron allein vor. Anzeichen sind u. a. Tremor, Agitiertheit, Schweißausbruch, myoklonische Bewegungen, Hypertonie und Fieber.

Das Sicherheitsprofil von Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung war vergleichbar mit dem von Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Auf der Grundlage von Erfahrungen bei gesunden Probanden, die oralem Netupitant in einer Dosis von 600 mg in Kombination mit Palonosetron 1,50 mg ausgesetzt waren, bestehen die möglichen akuten Symptome einer Überdosierung in Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Obstipation, Angst, Herzklopfen, euphorischer Stimmung und Schmerzen in den Beinen. Im Falle einer Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen, und der Patient ist allgemein unterstützend zu behandeln und zu überwachen. Wegen der antiemetischen Aktivität von Netupitant und Palonosetron ist unter Umständen mit Arzneimitteln keine effektive Emesis auslösbar. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Palonosetron und Netupitant ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Überdosierung.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-(5HT<sub>3</sub>)-Antagonisten; ATC-Code: A04AA55

#### Wirkmechanismus

Netupitant ist ein selektiver Antagonist an humanen Substanz P/Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-Rezeptoren.

Fosnetupitant ist das Prodrug von Netupitant und wird nach intravenöser Anwendung rasch zu Netupitant umgewandelt (siehe Abschnitt 5.2).

Palonosetron ist ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist mit hoher Bindungsaffinität zu diesem Rezeptor und geringer oder fehlender Affinität zu anderen Rezeptoren. Chemotherapeutika rufen durch Stimulation der Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms Übelkeit und Erbrechen hervor. Serotonin aktiviert anschließend 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf vagalen Afferenzen, wodurch der Brechreflex ausgelöst wird.

Eine verzögert auftretende Emesis wurde mit der Aktivierung der (im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten) Tachykinin-Familie-Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-Rezeptoren durch Substanz P in Zusammenhang gebracht. Wie in Studien *in vitro* und *in vivo* gezeigt wurde, hemmt Netupitant durch Substanz P vermittelte Reaktionen.

Es wurde gezeigt, dass Netupitant die Blut-Hirn-Schranke mit einer striatalen NK<sub>1</sub>-Rezeptorbelegung von 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % und 76,0 % zu den Zeitpunkten 6, 24, 48, 72 bzw. 96 Stunden nach Gabe von 300 mg Netupitant überwindet.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei separaten zulassungsrelevanten Studien wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Akynzeo in Kombination mit Dexamethason die akute und verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen bei stark und mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung verhindert.

#### *Studie bei stark emetogener Chemotherapie (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)*

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie an 694 Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Einmalgaben von oral angewendetem Netupitant in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron bei Krebspatienten, die ein Chemotherapieschema unter Einschluss von Cisplatin (mediane Dosis = 75 mg/m<sup>2</sup>) erhielten, mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron verglichen. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Akynzeo erfolgte bei 135 Patienten, die eine orale Einmalgabe (Netupitant 300 mg und Palonosetron 0,5 mg) erhielten, im Vergleich zu 136 Patienten, die oral angewendetes Palonosetron 0,5 mg allein erhielten.

Die Behandlungsschemata für den Akynzeo-Arm und den Arm mit Palonosetron 0,5 mg sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Orales antiemetisches Behandlungsschema — HEC-Studie**

<b>Behandlungsschema</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tage 2 bis 4</b>
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg einmal täglich
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg zweimal täglich

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Rate mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) (definiert als keine Emesis-Episoden, keine Notfallmedikation) innerhalb von 120 Stunden (Gesamtphase) nach Beginn der Gabe der stark emetogenen Chemotherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus dieser Studie ist in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Prozentualer Anteil ansprechender Patienten nach Behandlungsgruppe und Phase unter einer Chemotherapie auf Cisplatin-Basis**

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	p-Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>			
Komplettes Ansprechen Gesamtphase <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
<b>Wichtigste sekundäre Endpunkte</b>			
Komplettes Ansprechen Akutphase <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Verzögerte Phase <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Keine Emesis Akutphase	98,5	89,7	0,007
Verzögerte Phase	91,9	80,1	0,006
Gesamtphase	91,1	76,5	0,001
Keine nennenswerte Übelkeit Akutphase	98,5	93,4	0,050
Verzögerte Phase	90,4	80,9	0,004
Gesamtphase	89,6	79,4	0,021

<sup>‡</sup>Akutphase: 0 bis 24 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

<sup>†</sup>Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

<sup>§</sup>Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

*Studie bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC)*

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, verumkontrollierten Parallelgruppenstudie zum Nachweis der Überlegenheit wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmalgabe von Akynzeo mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg bei Krebspatienten verglichen, bei denen zur Behandlung eines soliden malignen Tumors der erste Zyklus eines Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapieschemas vorgesehen war. Zur Zeit der Studiendurchführung galten Anthracyclin-/Cyclophosphamid-haltige Chemotherapieschemata als mäßig emetogen. In jüngsten Leitlinien wurden diese zu stark emetogenen Schemata hochgestuft. Alle Patienten erhielten eine orale Einmalgabe Dexamethason.

**Tabelle 4: Orales antiemetisches Behandlungsschema – MEC-Studie**

Behandlungsschema	Tag 1	Tage 2 bis 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Keine antiemetische Behandlung
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Keine antiemetische Behandlung

Nach Abschluss von Zyklus 1 hatten die Patienten die Möglichkeit, an einer mehrzyklischen Verlängerung mit derselben Behandlung teilzunehmen, die ihnen in Zyklus 1 zugewiesen worden war. Es gab keine vorab festgelegte Obergrenze für die bei einem bestimmten Patienten mögliche Anzahl aufeinander folgender Wiederholungszyklen. Insgesamt 1.450 Patienten (Akynzeo n = 725; Palonosetron n = 725) erhielten eine Studienmedikation. Von diesen führten 1.438 Patienten (98,8 %) Zyklus 1 zu Ende, und 1.286 Patienten (88,4 %) setzten die Behandlung im Rahmen der mehrzyklischen Verlängerung fort. Insgesamt 907 Patienten (62,3 %) schlossen die mehrzyklische Verlängerung mit bis zu maximal acht Behandlungszyklen ab. Insgesamt 724 Patienten (99,9 %) wurden mit Cyclophosphamid behandelt. Alle Patienten wurden zusätzlich entweder mit Doxorubicin (68,0 %) oder mit Epirubicin (32,0 %) behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die CR-Rate in der verzögerten Phase, d. h. 25-120 Stunden nach Beginn der Gabe der Chemotherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus dieser Studie ist in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Prozentualer Anteil ansprechender Patienten nach Behandlungsgruppe und Phase unter einer Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie – Zyklus 1**

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-Wert*
Primärer Endpunkt			
Komplettes Ansprechen Verzögerte Phase <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Wichtigste sekundäre Endpunkte			
Komplettes Ansprechen Akutphase <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Gesamtphase <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Keine Emesis			
Akutphase	90,9	87,3	0,025
Verzögerte Phase	81,8	75,6	0,004
Gesamtphase	79,8	72,1	< 0,001
Keine nennenswerte Übelkeit			
Akutphase	87,3	87,9	n.s.
Verzögerte Phase	76,9	71,3	0,014
Gesamtphase	74,6	69,1	0,020

\* p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region.

<sup>‡</sup> Akutphase: 0 bis 24 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

<sup>†</sup> Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

<sup>§</sup> Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

Die Patienten setzten die Behandlung im Rahmen der mehrzyklischen Verlängerung über bis zu 7 weitere Chemotherapiezyklen fort. Die antiemetische Aktivität von Akynzeo blieb bei denjenigen Patienten, die in jedem von mehreren Zyklen weiterbehandelt wurden, in allen Wiederholungszyklen erhalten.

Der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten wurde mithilfe des Fragebogens „Functional Living Index–Emesis“ (FLIE) erhoben. Der prozentuale Anteil von Patienten, die insgesamt keinen Einfluss auf den Alltag angaben, war in der Akynzeo-Gruppe (78,5 %) um 6,3 % höher (p-Wert = 0,005) als in der Palonosetron-Gruppe (72,1 %).

*Mehrzyklische Sicherheitsstudie an Patienten, die entweder eine stark emetogene Chemotherapie oder eine mäßig emetogene Chemotherapie erhielten*

In einer separaten Studie wurden insgesamt 413 Patienten, die initiale und Wiederholungszyklen einer Chemotherapie (einschließlich Schemata auf Carboplatin-, Cisplatin-, Oxaliplatin- und Doxorubicin-Basis) erhielten, randomisiert und erhielten entweder Akynzeo (n = 309) oder Aprepitant und Palonosetron (n = 104). Die Sicherheit und Wirksamkeit blieben in allen Zyklen erhalten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Akynzeo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Netupitant*

Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit von Netupitant beim Menschen liegen nicht vor; auf der Grundlage von Daten aus zwei Studien mit intravenös angewendetem Netupitant wird die Bioverfügbarkeit beim Menschen auf über 60 % geschätzt.

In Studien mit oraler Einmalgabe war Netupitant zwischen 15 Minuten und 3 Stunden nach der Einnahme im Plasma messbar. Die Plasmakonzentrationen folgten einer Resorptionskinetik erster Ordnung und erreichten den  $C_{max}$ -Wert nach etwa 5 Stunden. Für Dosen zwischen 10 mg und 300 mg fand sich ein überproportionaler Anstieg der  $C_{max}$  und AUC-Parameter.

Bei 82 gesunden Probanden, die eine orale Einmalgabe Netupitant 300 mg erhielten, betrug die maximale Netupitant-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ )  $486 \pm 268$  ng/ml (Mittelwert  $\pm$  SD), die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) 5,25 Stunden und die AUC

$15.032 \pm 6.858$  h.ng/ml. In einer gepoolten Auswertung zeigten Frauen im Vergleich zu Männern eine größere Exposition gegenüber Netupitant; es fand sich ein 1,31-facher Anstieg der  $C_{max}$ , eine 1,02-fache Vergrößerung der AUC und eine 1,36-fache Verlängerung der Halbwertszeit.

Die  $AUC_{0-\infty}$  und die  $C_{max}$  von Netupitant stiegen nach einer fettreichen Mahlzeit um den Faktor 1,1 bzw. 1,2 an.

#### *Fosnetupitant*

Nach Einmalgabe von Akynzeo als 30-minütige Infusion an gesunde Probanden und Krebspatienten erreichte Fosnetupitant die  $C_{max}$  am Ende der Infusion mit einer scheinbaren terminalen Halbwertszeit von weniger als 1 Stunde. Innerhalb von 30 Minuten nach Abschluss der Infusion sank die Konzentration von Fosnetupitant auf weniger als 1 % der  $C_{max}$ . Die pharmakokinetischen Parameter von Netupitant und Palonosetron waren ähnlich wie diejenigen, die nach Anwendung von Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln festgestellt wurden.

**Tabelle 6: PK Parameter (Mittelwert und VK%) nach Anwendung einer Einzeldosis Akynzeo Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei gesunden freiwilligen Probanden (GFP) und Krebspatienten**

		<b>Fosnetupitant</b>	<b>Netupitant</b>	<b>Palonosetron<sup>2</sup></b>
$C_{max}$ (ng/ml)	GFP	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patienten	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{max}^1$ (h)	GFP	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Patienten	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	GFP	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patienten	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)



t <sub>1/2</sub> (h)	GFP	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patienten	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> Median (Min-Max); <sup>2</sup> intravenöser Bolus bei GFP

Die C<sub>max</sub> und AUC von Fosnetupitant waren bei Patienten niedriger als bei gesunden Probanden, obwohl die systemische Exposition gegenüber Netupitant vergleichbar war.

Bei gesunden Probanden kam es nach einer Erhöhung der Dosis Fosnetupitant von 17,6 auf 353 mg zu einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Fosnetupitant.

### *Palonosetron*

Nach oraler Gabe wird Palonosetron gut resorbiert, wobei seine absolute Bioverfügbarkeit 97 % erreicht. Nach oraler Einmalgabe einer gepufferten Lösung waren die mittleren maximalen Palonosetron-Konzentrationen (C<sub>max</sub>) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC<sub>0-∞</sub>) im Dosisbereich von 3,0 bis 80 µg/kg bei gesunden Probanden dosisproportional.

Bei 36 gesunden männlichen und weiblichen Probanden, die eine orale Einmalgabe von 0,5 mg Palonosetron erhielten, betrug die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) 0,81 ± 1,66 ng/ml (Mittelwert ± SD) und die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T<sub>max</sub>) 5,1 ± 1,7 Stunden. Bei weiblichen Probanden (n = 18) war die mittlere AUC um 35 % größer und die mittlere C<sub>max</sub> um 26 % höher als bei männlichen Probanden (n = 18). Bei 12 Krebspatienten, die eine Stunde vor der Chemotherapie eine orale Einmalgabe von 0,5 mg Palonosetron erhielten, betrug die C<sub>max</sub> 0,93 ± 0,34 ng/ml und die T<sub>max</sub> 5,1 ± 5,9 Stunden. Die AUC war bei Krebspatienten um 30 % größer als bei gesunden Probanden. Eine fettreiche Mahlzeit hatte auf die C<sub>max</sub> und AUC von oral angewendetem Palonosetron keinen Einfluss.

### Verteilung

#### *Netupitant*

Nach oraler Einmalgabe von 300 mg war die Verteilungskinetik von Netupitant bei Krebspatienten charakterisiert durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer geschätzten medianen systemischen Clearance von 20,5 l/h und einem großen Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (486 l). Bei Konzentrationen von 10 bis 1.500 ng/ml beträgt die Plasmaproteinbindung von Netupitant und seinen zwei Hauptmetaboliten M1 und M3 beim Menschen > 99 %. Der dritte Hauptmetabolit M2 liegt zu > 97 % an Plasmaproteine gebunden vor.

#### *Fosnetupitant*

Das mittlere (± SD) Verteilungsvolumen (V<sub>z</sub>) von Fosnetupitant betrug bei gesunden Probanden 124 ± 76 l und bei Patienten 296 ± 535 l. Die Bindung von Fosnetupitant an menschliche Plasmaproteine betrug 92 % bei 1 Mikromolar und 95 % bei 10 Mikromolar. Die freie Fraktion lag im Bereich von 5 bis 8 %.

#### *Palonosetron*

Palonosetron besitzt ein Verteilungsvolumen von etwa 8,3 ± 2,5 l/kg. Palonosetron liegt zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden vor.

### Biotransformation

#### *Netupitant*

Bei oralen Netupitant-Dosen ab 30 mg wurden im menschlichen Plasma drei Metaboliten nachgewiesen (das Desmethyl-Derivat M1, das N-Oxid-Derivat M2 und das OH-Methyl-Derivat M3). *In-vitro*-Untersuchungen zur Metabolisierung lassen darauf schließen, dass CYP3A4 und in geringerem Umfang auch CYP2D6 und CYP2C9 an der Metabolisierung von Netupitant beteiligt sind. Über 96 h nach oraler Einmalgabe von 300 mg Netupitant lagen die mittleren Plasma-Netupitant/Plasma-Radioaktivitäts-Quotienten zwischen 0,13 und 0,49. Die Quotienten waren zeitabhängig, wobei die Werte ab 24 h nach der Einnahme graduell abnahmen, was auf eine rasche Metabolisierung von Netupitant hinweist. Die mittlere C<sub>max</sub> von M1, M2 und M3 betrug etwa 11 %, 47 % bzw. 16 % der C<sub>max</sub> der Muttersubstanz; M2 wies im Vergleich zur Muttersubstanz die kleinste

AUC auf (14 %), während die AUC von M1 und M3 etwa 29 % bzw. 33 % der AUC der Muttersubstanz betrug. Die Metaboliten M1, M2 und M3 erwiesen sich in einem pharmakodynamischen Tiermodell alle als pharmakologisch aktiv, wobei M3 der wirkstärkste und M2 der Metabolit mit der geringsten Aktivität war.

#### *Fosnetupitant*

Fosnetupitant wird *in vivo* durch metabolische Hydrolyse rasch zu Netupitant umgewandelt. Bei Patienten, die Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung intravenös erhielten, betrug die Exposition gegenüber Netupitant das 17-Fache der Exposition gegenüber Fosnetupitant, wie anhand ihres AUC-Quotienten festgestellt wurde. Aus dem freigesetzten Netupitant bildeten sich rasch die Netupitant-Metaboliten M1, M2 und M3. Bei Patienten betrug die Exposition gegenüber M1, M2 und M3 32 %, 21 % bzw. 28 % der Exposition gegenüber Netupitant, wie anhand ihrer AUC-Quotienten festgestellt wurde. Die mediane  $t_{max}$  für M1, M2 und M3 betrug 12, 2 bzw. 12 Stunden.

#### *Palonosetron*

Palonosetron wird über verschiedene Wege eliminiert, wobei etwa 50 % zu zwei primären Metaboliten metabolisiert werden: N-Oxid-Palonosetron und 6-S-Hydroxypalonosetron. Diese Metaboliten besitzen jeweils weniger als 1 % der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-antagonisierenden Aktivität von Palonosetron. *In-vitro*-Untersuchungen zur Metabolisierung lassen darauf schließen, dass CYP2D6 und in geringerem Umfang auch CYP3A4 und CYP1A2 an der Metabolisierung von Palonosetron beteiligt sind. Die klinisch-pharmakokinetischen Parameter differieren jedoch zwischen langsamen (*poor*) und schnellen (*extensive*) Metabolisierern von CYP2D6-Substraten nicht signifikant.

### Elimination

#### *Netupitant*

Nach Einmalgabe von Akynzeo erfolgt die Elimination von Netupitant aus dem Körper multiexponentiell, mit einer scheinbaren mittleren Eliminationshalbwertszeit von 88 Stunden bei Krebspatienten.

Die renale Clearance ist kein bedeutsamer Eliminationsweg für Netupitant bzw. seine Metaboliten. Der mittlere Anteil einer oralen Netupitant-Dosis, der unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, beträgt weniger als 1 %; insgesamt wurden 3,95 % der radioaktiven Dosis im Urin und 70,7 % in den Fäzes wiedergefunden.

Etwa die Hälfte der als [14C]-Netupitant oral applizierten Radioaktivität wurde innerhalb von 120 h nach der Applikation im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Die Hochrechnung ergab, dass die Elimination über beide Ausscheidungswege bis zum Tag 29-30 nach der Applikation abgeschlossen ist.

#### *Fosnetupitant*

Nach intravenöser Applikation von Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nahmen die Fosnetupitant-Plasmakonzentrationen nach einem biexponentiellen Profil ab. Dreißig Minuten nach Infusionsende betrug die mittlere Plasmakonzentration von Fosnetupitant weniger als 1 % der  $C_{max}$ .

#### *Palonosetron*

Nach oraler Einmalgabe von 0,75 mg [14C]-Palonosetron an sechs gesunde Probanden wurden 85 % bis 93 % der gesamten Radioaktivität mit dem Urin und 5 % bis 8 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Menge an unverändertem Palonosetron, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, betrug etwa 40 % der gegebenen Dosis. Bei gesunden Probanden, denen Palonosetron-Kapseln zu 0,5 mg gegeben wurden, betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Palonosetron  $37 \pm 12$  Stunden (Mittelwert  $\pm$  SD), und bei Krebspatienten lag die  $t_{1/2}$  bei  $48 \pm 19$  Stunden. Nach intravenöser Einmalgabe von etwa 0,75 mg Palonosetron betrug die Gesamtkörperclearance von Palonosetron bei gesunden Probanden  $160 \pm 35$  ml/h/kg (Mittelwert  $\pm$  SD) und die renale Clearance  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

## Spezielle Patientengruppen

### Eingeschränkte Leberfunktion

#### *Netupitant*

Die maximalen Konzentrationen und die Gesamtexposition von Netupitant waren bei Patienten mit leicht ( $n = 8$ ), mäßig ( $n = 8$ ) und stark ( $n = 2$ ) eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu entsprechenden lebergesunden Probanden erhöht; allerdings bestand sowohl bei den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion als auch bei den lebergesunden Probanden eine ausgeprägte individuelle Variabilität. Die Exposition gegenüber Netupitant ( $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-\infty}$ ) war im Vergleich zu den entsprechenden lebergesunden Probanden bei den Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion um 11 %, 28 % bzw. 19 % und bei den Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 70 %, 88 % bzw. 143 % höher. Somit ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 9$ ) vor.

#### *Palonosetron*

Eine Einschränkung der Leberfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtkörperclearance von Palonosetron im Vergleich zu gesunden Probanden. Zwar ist die terminale Eliminationshalbwertszeit von Palonosetron bei den Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die mittlere systemische Exposition gegenüber Palonosetron erhöht, doch begründet dies keine Dosisreduktion.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

#### *Netupitant*

Spezielle Studien zur Untersuchung von Netupitant bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt. In der ADME-Studie (Untersuchung der Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination) wurden weniger als 5 % von Netupitant und allen seinen Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, und weniger als 1 % der Netupitant-Dosis wurde unverändert mit dem Urin eliminiert. Nach Einmalgabe ist daher davon auszugehen, dass eine allfällige Kumulation von Netupitant oder seinen Metaboliten vernachlässigbar ist. Zudem ergab die populationspharmakokinetische Studie keine Korrelation zwischen PK-Parametern von Netupitant und Markern einer Nierenfunktionsstörung.

#### *Palonosetron*

Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28 %. In einer populationspharmakokinetischen Studie wiesen Patienten mit einer verminderten Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) auch eine verminderte Palonosetron-Clearance auf; es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Reduktion die Palonosetron-Exposition nicht nennenswert verändert.

Daher kann Akynzeo bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosierungsanpassung angewendet werden.

Weder Netupitant noch Palonosetron wurden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Palonosetron

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr hohen

Konzentrationen die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern kann. In einer Toxizitätsstudie an Ratten stand Palonosetron nach einmonatiger wiederholter oraler Verabreichung in Zusammenhang mit einer Degeneration des Epithels der Samenkanälchen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6). Palonosetron ist nicht mutagen. Hohe Dosen Palonosetron (jede Dosis führte mindestens zur 15-fachen therapeutischen Exposition beim Menschen), die täglich über zwei Jahre gegeben wurden, führten vermehrt zu Lebertumoren, endokrinen Neoplasien (in Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas, Nebennierenmark) und Hauttumoren bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig bekannt, aber aufgrund der verwendeten hohen Dosierungen und da das Arzneimittel beim Menschen zur einmaligen Anwendung vorgesehen ist, werden diese Ergebnisse als für den Menschen nicht relevant bewertet.

### Netupitant und dessen Kombination mit Palonosetron

Präklinische Effekte basierend auf Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden nur nach Expositionen beobachtet, die über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Nach wiederholter Gabe von Netupitant wurde bei Ratten und Hunden Phospholipidose (schaumige Makrophagen) beobachtet. Nach der Erholungsphase waren die Effekte reversibel oder teilweise reversibel. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Netupitant und seine Metaboliten sowie die Kombination mit Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern können. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Netupitant lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Nach täglicher Gabe von Netupitant in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag und höher während der Organogenese wurden bei Kaninchen vermehrt fetale Stellungsanomalien der Gliedmaßen und Pfoten, fusionierte Sternebrae und Agenesie des akzessorischen Lungenlappens beobachtet. In einer Dosisfindungs-Pilotstudie an Kaninchen wurden bei vier Feten aus einem Wurf in der Gruppe, die 30 mg/kg/Tag erhielt, Gaumenspalten, Mikrophthalmie und Aphakie beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt. Zum Durchtritt durch die Plazentaschranke und zur Laktation liegen aus tierexperimentellen Studien mit Netupitant keine Daten vor. Netupitant ist nicht mutagen.

### Fosnetupitant

Die tägliche intravenöse Gabe von Fosnetupitant an Ratten (mit dem 3-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) während des Zeitraums der Organogenese führte zu einer verzögerten Pubisossifikation. Unter der täglichen Gabe von bis zu 13 mg/kg Fosnetupitant an Ratten (dem 2-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) wurden keine Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet. Aufgrund der begrenzten systemischen Exposition gegenüber Fosnetupitant bei trächtigen Ratten ist es nicht möglich, einen auf der AUC basierenden Vergleich zwischen der Exposition gegenüber Fosnetupitant bei Ratten und beim Menschen zu ziehen. Bei täglicher intravenöser Gabe von Fosnetupitant in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag und höher (dem 9-Fachen der humanen AUC von Fosnetupitant und dem 0,4-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) an Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese wurde eine Zunahme der Resorptionen beobachtet. Unter 3 mg/kg/Tag (dem 5,4-Fachen der humanen AUC von Fosnetupitant und dem 0,4-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) wurden bei Kaninchen keine Auswirkungen beobachtet. Die tägliche intravenöse Gabe von 39 mg/kg Fosnetupitant an Ratten (das 3-Fache der AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis)

während der Organogenese bis zur und während der Laktation führte zu niedrigeren Körpergewichten bei den Nachkommen bei der Geburt bis zur Reife und zu einer verzögerten körperlichen Entwicklung (Loslösung der Ohrmuschel, Öffnen der Augen und Präputialseparation). Diese Auswirkungen standen in einem Zusammenhang mit maternaler Toxizität (reduzierte Gewichtszunahme und geringere Futteraufnahme). Bei den Nachkommen oder Muttertieren traten unter 13 mg/kg/Tag (dem 2-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) keine Auswirkungen auf.

#### Kombination Fosnetupitant–Palonosetron

Intravenöse und intraarterielle Gabe an Kaninchen: Als klinische Anzeichen wurden ein sehr leichtes bis leichtes Erythem beobachtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden keine Veränderungen festgestellt.

Paravenöse Gabe (eine in der Klinik nicht beabsichtigte Anwendungsart/Fehlanwendung) an Kaninchen: Als klinische Anzeichen wurden ein sehr leichtes bis leichtes Erythem und ein sehr leichtes Ödem beobachtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde über chronische Entzündung (leicht bis mäßig), epidermale Hyperplasie (von geringfügig bis leicht) der Dermis berichtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.)

Natriumedetat (Ph.Eur.) (E386)

Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Werteinstellung)

Salzsäure 10 % (E507) (1M zur pH-Werteinstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Akynzeo Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht mit Lösungen kompatibel, die divalente Kationen (z B.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) enthalten, wie z B. Hartmann-Lösung und Ringer-Lactat-Lösung.

Akynzeo Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Substanzen, Zusatzstoffen oder Arzneimitteln infundiert oder damit gemischt werden, wenn die Kompatibilität nicht eindeutig nachgewiesen ist. Wenn für aufeinanderfolgende Infusionen mit mehreren verschiedenen Arzneimitteln die gleiche Infusionsleitung verwendet wird, ist die Leitung vor und nach der Infusion von Akynzeo mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung zu spülen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

Die rekonstituierte und verdünnte Lösung nicht über 25 °C lagern.

Das Arzneimittel soll nach der Rekonstitution sofort verdünnt werden. Die chemische, physikalische und mikrobiologische Gebrauchsstabilität nach Rekonstitution und Verdünnung ist für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Glas für eine Einzeldosis mit 20 mm Gummistopfen und 20 mm Aluminiumschnappdeckel als Verschluss.  
Packung mit 1 Durchstechflasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Akynzeo muss vor der Anwendung rekonstituiert und anschließend verdünnt werden.

### Zubereitung von Akynzeo

Schritt 1	Unter aseptischen Kautelen 20 ml 5 % Glucose-Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche injizieren. Es ist darauf zu achten, dass das Lösungsmittel bei der Zugabe zur Durchstechflasche entlang der Wand der Durchstechflasche injiziert und nicht direkt in die Flasche gespritzt wird, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche für 3 Minuten vorsichtig schwenken. Das Pulver muss sich ganz aufgelöst haben, bevor die Lösung im Infusionsbeutel verdünnt wird.
Schritt 2	Unter aseptischen Kautelen eine Durchstechflasche oder einen Beutel für die Infusion vorbereiten, die bzw. der mit 30 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung gefüllt ist.
Schritt 3	Die Verdünnung soll sofort nach der Rekonstitution erfolgen (entsprechend Schritt 1). Unter aseptischen Kautelen das gesamte Volumen der rekonstituierten Lösung aus der AKYNZEO-Durchstechflasche entnehmen und für die Infusion in die Durchstechflasche bzw. in den Beutel mit 30 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung überführen, sodass sich ein Gesamtvolumen von 50 ml ergibt.
Schritt 4	Durchstechflasche oder Beutel vorsichtig umdrehen, bis sich der Inhalt vollständig gelöst hat.
Schritt 5	Vor der Anwendung ist die fertige verdünnte Lösung auf Schwebeteilchen und Verfärbung zu überprüfen. Die Durchstechflasche oder der Beutel müssen entsorgt werden, wenn Schwebeteilchen und/oder eine Verfärbung zu sehen sind.

Akynzeo darf nicht mit Lösungen rekonstituiert oder gemischt werden, deren physikalische und chemische Kompatibilität nicht bestätigt worden ist (siehe Abschnitt 6.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1001/003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Januar 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant (als Dihydrochlorid), was 197,5 mg Netupitant entspricht, und 0,25 mg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 11,75 mg Fosnetupitant, was 9,87 mg Netupitant entspricht, und 0,0125 mg Palonosetron.

Nach Verdünnung enthält 1 ml Lösung 4,7 mg Fosnetupitant, entsprechend 3,95 mg Netupitant, und 0,005 mg Palonosetron.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält etwa 24,4 mg Natrium.

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält die fertige Lösung ungefähr 202 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 235 mg/0,25 mg (Inhalt einer Durchstechflasche Konzentrat, verdünnt) und ist als Infusion über 30 Minuten zu geben. Die Infusion ist etwa 30 Minuten vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus zu beginnen (siehe Abschnitt 6.6).

Am Ende der Infusion ist die Infusionsleitung mit der gleichen Trägerlösung zu spülen, damit sichergestellt ist, dass die vollständige Menge des Arzneimittels gegeben wurde.

Die empfohlene orale Dexamethason-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung der Kombination Fosnetupitant und Palonosetronhydrochlorid um etwa 50 % zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5 und Behandlungsschema der klinischen Studien in Abschnitt 5.1).



## Spezielle Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Wegen der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe und der bei Patienten über 75 Jahren begrenzten Erfahrungen ist bei Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis starker Einschränkung der Nierenfunktion wird eine Dosierungsanpassung nicht als erforderlich erachtet. Die renale Ausscheidung ist bei Netupitant vernachlässigbar. Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28 %. Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde die Pharmakokinetik von Palonosetron oder Netupitant nicht untersucht, und es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit der Kombination Fosnetupitant und Palonosetronhydrochlorid bei diesen Patienten vor. Daher sollte die Anwendung bei diesen Patienten vermieden werden.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5-8) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 9$ ) vor. Da die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit einer erhöhten Exposition gegenüber Netupitant verbunden sein kann, sollte dieses Arzneimittel bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Akynzeo bei Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll intravenös gegeben werden. Die intravenöse Anwendung soll vorzugsweise in Form einer über 30 Minuten laufenden intravenösen Infusion erfolgen (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Obstipation

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Gabe überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Serotonin-Syndrom

Unter der Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor.

Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome (siehe Abschnitt 4.8).

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Studie mit EKG-Befundung wurde an gesunden erwachsenen männlichen und weiblichen freiwilligen Probanden durchgeführt, die oral angewendetes Netupitant in einer Dosierung von 200 mg oder 600 mg in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron in einer Dosierung von 0,5 mg bzw. 1,5 mg erhielten. Die Studie zeigte keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf EKG-Parameter: der größte Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls betrug 7,0 ms (einseitige obere 95 %-Konfidenzgrenze 8,8 ms) und wurde 16 Stunden nach Gabe supratherapeutischer Dosen (600 mg Netupitant und 1,5 mg Palonosetron) beobachtet. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze der Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls lag über einen Zeitraum von 2 Tagen nach Gabe des Arzneimittels zu allen Zeitpunkten durchweg innerhalb von 10 ms.

Da die Kombination Netupitant und Palonosetronhydrochlorid jedoch einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten enthält, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QT-Intervall verlängern, bzw. bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zur Entwicklung einer Verlängerung des QT-Intervalls neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter (kongestiver) Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Überleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder zu Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung korrigiert werden.

Außer im Zusammenhang mit einer weiteren Chemotherapeutika-Gabe soll dieses Arzneimittel in den Tagen nach der Chemotherapie nicht zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

Es soll nicht zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie eingesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, da bei diesen Patienten nur begrenzte Daten vorliegen.

Bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind

Netupitant ist ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor und kann die Exposition gegenüber Chemotherapeutika erhöhen, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten die Patienten daraufhin überwacht werden, ob es unter Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Irinotecan, vermehrt zu toxischen Wirkungen kommt. Zudem kann Netupitant auch die Wirksamkeit von Chemotherapeutika beeinträchtigen, zu deren Aktivierung eine Metabolisierung durch CYP3A4 erforderlich ist.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 24,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,22 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält die fertige Lösung etwa 202 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 10,1 % der von der WHO empfohlenen Tageshöchstmenge von 2 g für einen Erwachsenen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Nach intravenöser Gabe wird Fosnetupitant rasch zu Netupitant umgewandelt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nach der Anwendung von intravenösem Fosnetupitant sind bei Wirkstoffen wahrscheinlich, die mit oralem Netupitant interagieren. Die folgende Information stammt aus Studien mit oralem Netupitant und Studien mit intravenösem Fosnetupitant.

Beim Menschen wird Netupitant in erster Linie durch hepatische Metabolisierung eliminiert, welche durch CYP3A4 vermittelt wird, wobei nur eine marginale renale Ausscheidung erfolgt. In einer Dosierung von 300 mg ist Netupitant beim Menschen ein Substrat und mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Palonosetron wird sowohl durch renale Ausscheidung als auch über Stoffwechselwege aus dem Körper eliminiert, wobei letztere über mehrere CYP-Enzyme vermittelt werden. Palonosetron wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert, während die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 nur geringfügig an der Metabolisierung beteiligt sind. Basierend auf *In-vitro*-Studien werden Cytochrom P450-Isoenzyme von Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder gehemmt noch induziert.

### Wechselwirkung zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron

Zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

### Wechselwirkung mit CYP3A4-Substraten

#### *Dexamethason*

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg Netupitant oder einer intravenösen Einzeldosis von 235 mg Fosnetupitant zusammen mit einem Dexamethason-Schema (20 mg an Tag 1, anschließend 8 mg zweimal täglich von Tag 2 bis Tag 4) erhöhte die Exposition gegenüber Dexamethason zeit- und dosisabhängig in signifikantem Umfang. Bei gleichzeitiger Gabe von 300 mg Netupitant oder 235 mg Fosnetupitant vergrößerte sich die AUC<sub>84-∞</sub> (Tag 4) von Dexamethason um den Faktor 2,4. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason unverändert.

Daher sollte die orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung der Kombination Fosnetupitant und Palonosetronhydrochlorid um etwa 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Chemotherapeutika (Docetaxel, Etoposid, Cyclophosphamid)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Netupitant/Palonosetron-Kapseln war die Exposition gegenüber Docetaxel und Etoposid um 37 % bzw. 21 % erhöht. Für Cyclophosphamid wurde nach gleichzeitiger Gabe von Netupitant keine konsistente Beeinflussung beobachtet.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Bei Anwendung zusammen mit einer oralen Einmalgabe von 60 µg Ethinylestradiol und 300 µg Levonorgestrel hatten die Netupitant/Palonosetron-Kapseln keinen nennenswerten Einfluss auf die AUC von Ethinylestradiol und vergrößerte die AUC von Levonorgestrel um den Faktor 1,4; klinische Auswirkungen auf die Wirksamkeit der hormonalen Kontrazeption sind unwahrscheinlich. Relevante Veränderungen der Netupitant- und Palonosetron-Pharmakokinetik wurden nicht beobachtet.

#### *Erythromycin und Midazolam*

Die Exposition gegenüber Erythromycin bzw. Midazolam war bei gleichzeitiger Anwendung der jeweiligen Substanz und oral angewendetem Netupitant auf das etwa 1,3- bzw. 2,4-Fache erhöht. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war von der gleichzeitigen Anwendung von Midazolam bzw. Erythromycin unbeeinflusst. Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sollten berücksichtigt werden,

wenn diese Wirkstoffe gleichzeitig mit der Kombination Netupitant und Palonosetronhydrochlorid angewendet werden.

#### Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter SSRI wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram oder Escitalopram und SNRI wie Venlafaxin oder Duloxetin) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.4).

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Akynzeo

Netupitant wird in erster Linie durch CYP3A4 metabolisiert; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die CYP3A4-Aktivität hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentrationen von Netupitant beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden. Außerdem sollte dieses Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Einfluss von Ketoconazol und Rifampicin

Bei Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol zusammen mit oral angewendeten Netupitant/Palonosetron-Kapseln nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 1,8 und die C<sub>max</sub> um den Faktor 1,3 im Vergleich zur alleinigen Gabe von Akynzeo zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron.

Bei Anwendung des CYP3A4-Induktors Rifampicin zusammen mit oral angewendetem Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 5,2 und die C<sub>max</sub> um den Faktor 2,6 ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden.

#### Weitere Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass Fosnetupitant/Palonosetron Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, in Wechselwirkung tritt. Netupitant ist kein Substrat für P-gp. Nach Gabe von Netupitant an Tag 8 einer 12-tägigen Behandlung mit Digoxin wurden keine Veränderungen der Digoxin-Pharmakokinetik beobachtet.

Eine Hemmung des Effluxtransporters BCRP durch Fosnetupitant, Netupitant und dessen Metaboliten ist unwahrscheinlich und ist, wenn es dazu kommen sollte, von geringer klinischer Relevanz.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Fosnetupitant UGT2B7/UGT2B15 hemmt und Netupitant UGT2B7; das Ausmaß einer solchen Wirkung unter klinischen Bedingungen ist nicht bekannt. Es wird daher zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant und Fosnetupitant zusammen mit einem oralen Substrat dieses Enzyms (z. B. Zidovudin, Valproinsäure, Morphin) angewendet wird.

*In-vitro*-Daten lassen darauf schließen, dass Netupitant den Effluxtransporter BCRP hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht bekannt.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Netupitant ein P-gp-Inhibitor ist. In einer an gesunden freiwilligen Probanden durchgeführten Studie hat Netupitant keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem P-gp-Substrat Digoxin gezeigt, erhöhte aber dessen C<sub>max</sub> um den Faktor 1,09 [90 %-KI 0,9-1,31]. Es wird nicht ausgeschlossen, dass dieser Effekt bei Krebspatienten ausgeprägter und dann klinisch relevant sein kann, insbesondere bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen. Daher wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant mit Digoxin oder mit anderen P-gp-Substraten wie Dabigatran oder Colchicin kombiniert wird.

## Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Akynzeo enthält den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten Palonosetron, der die Verlängerung des QT-Intervalls vergrößern kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie u. a. Levofloxacin, Amitriptylin, Alfuzosin, Azithromycin, Arsen(III)-oxid, ist daher Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Darüber hinaus ist Vorsicht geboten, wenn Fosnetupitant/Palonosetron gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie Hypokaliämie auslösen, wie Ampicillin, Salbutamol, Terbutalin, Furosemid, Thiazide, oder zu Bradykardie führen, wie Betablocker, Verapamil, Diltiazem, Digitalis und Antiarrhythmika.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen unter der Behandlung mit Fosnetupitant/Palonosetron Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht schwanger sein und auch nicht schwanger werden. Bei allen prämenopausalen Frauen ist vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

##### *Fosnetupitant*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Fosnetupitant oder Netupitant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, unter anderem teratogene Wirkungen am Kaninchen ohne Sicherheitsabstand, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

##### *Palonosetron*

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Palonosetron in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Akynzeo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Palonosetron oder Netupitant in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Akynzeo soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

#### Fertilität

##### *Fosnetupitant*

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

##### *Palonosetron*

In einer Studie an Ratten wurde eine Degeneration des Epithels der Samenkanälchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Akynzeo hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da es unter der Behandlung zu Benommenheit, Somnolenz oder Ermüdung kommen

kann, sollten die Patienten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn solche Symptome auftreten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Akynzeo häufig berichtete Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Ermüdung (1,2 %). Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Körpersystemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben basieren auf folgender Konvention:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Zystitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Neutropenie	Leukopenie
		Leukozytose	Lymphozytose
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetit vermindert	Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlaflosigkeit	Akute Psychose
			Stimmungsänderung
			Schlafstörung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Benommenheit/ Schwindelgefühl	Hypästhesie
			Somnolenz
<i>Augenerkrankungen</i>			Konjunktivitis
			Verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Herzkrankungen</i>		Atrioventrikulärer Block ersten Grades	Arrhythmie
		Kardiomyopathie	Atrioventrikulärer Block zweiten Grades
		Überleitungsstörung	Linksschenkelblock
		Tachykardie	Rechtsschenkelblock
			Mitralklappeninsuffizienz
			Myokardischämie
			Ventrikuläre Extrasystolen
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypertonie	Flush
			Hypotonie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Schluckauf	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation	Aufgetriebener Bauch	Mundtrockenheit
		Bauchschmerzen	Dysphagie
		Diarrhoe	Aufstoßen
		Dyspepsie	Hämorrhoiden
		Flatulenz	Zunge belegt
		Übelkeit	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Alopezie	Erythem
		Urtikaria	Pruritus
			Ausschlag
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Rückenschmerzen
			Schmerzen in den Gliedmaßen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Ermüdung	Asthenie	Wärmegefühl
			Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs
			Anomaler Geschmack des Arzneimittels
<i>Untersuchungen</i>		Lebertransaminasen erhöht	Bilirubin im Blut erhöht
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
		Kreatinin im Blut erhöht	Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht
		Elektrokardiogramm QT verlängert	Blutharnstoff erhöht
			Elektrokardiogramm ST-Streckensenkung
			Elektrokardiogramm ST-T-Strecke abnormal
			Myoglobin im Blut erhöht
			Neutrophilenzahl erhöht
			Troponin erhöht

Aus nach der Markteinführung erhobenen Daten geht hervor, dass das Nebenwirkungsprofil generell dem Profil ähnelt, das in klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Netupitant*

Netupitant, der neuen Komponente der Fixkombination, sind keine häufig auftretenden Nebenwirkungen zuzuschreiben.

##### *Palonosetron*

Über Fälle von Obstipation mit Stuhlimpaktion, die eine stationäre Behandlung erforderlich machte, wurde im Zusammenhang mit der Gabe von Palonosetron 0,75 mg berichtet.

Darüber hinaus wurde unter oral angewendetem Palonosetron noch über Augenschwellung, Dyspnoe und Myalgie als Nebenwirkungen berichtet, während der Entwicklung der Kombination Netupitant und Palonosetronhydrochlorid wurden diese Erscheinungen jedoch nicht beobachtet. Alle diese Nebenwirkungen traten gelegentlich auf.

Aus der Anwendung von intravenös appliziertem Palonosetron nach dem Inverkehrbringen liegen sehr seltene Fälle von Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen und Schock vor. Anzeichen sind u. a. Nesselsucht, Juckreiz, Angioödem, niedriger Blutdruck, Engegefühl im Rachen, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe und Bewusstlosigkeit.

Es liegen Berichte über ein Serotonin-Syndrom unter Palonosetron allein vor. Anzeichen sind u. a. Tremor, Agitiertheit, Schweißausbruch, myoklonische Bewegungen, Hypertonie und Fieber.

Das Sicherheitsprofil von Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung war vergleichbar mit dem von Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Auf der Grundlage von Erfahrungen bei gesunden Probanden, die oralem Netupitant in einer Dosis von 600 mg in Kombination mit Palonosetron 1,50 mg ausgesetzt waren, bestehen die möglichen akuten Symptome einer Überdosierung in Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Obstipation, Angst, Herzklopfen, euphorischer Stimmung und Schmerzen in den Beinen. Im Falle einer Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen, und der Patient ist allgemein unterstützend zu behandeln und zu überwachen. Wegen der antiemetischen Aktivität von Netupitant und Palonosetron ist unter Umständen mit Arzneimitteln keine effektive Emesis auslösbar. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Palonosetron und Netupitant ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Überdosierung.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-(5HT<sub>3</sub>)-Antagonisten; ATC-Code: A04AA55

#### Wirkmechanismus

Netupitant ist ein selektiver Antagonist an humanen Substanz P/Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-Rezeptoren.

Fosnetupitant ist das Prodrug von Netupitant und wird nach intravenöser Anwendung rasch zu Netupitant umgewandelt (siehe Abschnitt 5.2).

Palonosetron ist ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist mit hoher Bindungsaffinität zu diesem Rezeptor und geringer oder fehlender Affinität zu anderen Rezeptoren. Chemotherapeutika rufen durch Stimulation der Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms Übelkeit und Erbrechen hervor. Serotonin aktiviert anschließend 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf vagalen Afferenzen, wodurch der Brechreflex ausgelöst wird.



Eine verzögert auftretende Emesis wurde mit der Aktivierung der (im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten) Tachykinin-Familie-Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-Rezeptoren durch Substanz P in Zusammenhang gebracht. Wie in Studien *in vitro* und *in vivo* gezeigt wurde, hemmt Netupitant durch Substanz P vermittelte Reaktionen.

Es wurde gezeigt, dass Netupitant die Blut-Hirn-Schranke mit einer striatalen NK<sub>1</sub>-Rezeptorbelegung von 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % und 76,0 % zu den Zeitpunkten 6, 24, 48, 72 bzw. 96 Stunden nach Gabe von 300 mg Netupitant überwindet.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei separaten zulassungsrelevanten Studien wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Akynzeo in Kombination mit Dexamethason die akute und verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen bei stark und mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung verhindert.

#### *Studie bei stark emetogener Chemotherapie (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)*

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie an 694 Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Einmalgaben von oral angewendetem Netupitant in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron bei Krebspatienten, die ein Chemotherapieschema unter Einschluss von Cisplatin (mediane Dosis = 75 mg/m<sup>2</sup>) erhielten, mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron verglichen. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Akynzeo erfolgte bei 135 Patienten, die eine orale Einmalgabe (Netupitant 300 mg und Palonosetron 0,5 mg) erhielten, im Vergleich zu 136 Patienten, die oral angewendetes Palonosetron 0,5 mg allein erhielten.

Die Behandlungsschemata für den Akynzeo-Arm und den Arm mit Palonosetron 0,5 mg sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Orales antiemetisches Behandlungsschema — HEC-Studie**

<b>Behandlungsschema</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tage 2 bis 4</b>
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Dexamethason 8 mg einmal täglich
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Dexamethason 8 mg zweimal täglich

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Rate mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) (definiert als keine Emesis-Episoden, keine Notfallmedikation) innerhalb von 120 Stunden (Gesamtphase) nach Beginn der Gabe der stark emetogenen Chemotherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus dieser Studie ist in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Prozentualer Anteil ansprechender Patienten nach Behandlungsgruppe und Phase unter einer Chemotherapie auf Cisplatin-Basis**

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	p-Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>			
Komplettes Ansprechen Gesamtphase <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
<b>Wichtigste sekundäre Endpunkte</b>			
Komplettes Ansprechen Akutphase <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Verzögerte Phase <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Keine Emesis Akutphase	98,5	89,7	0,007
Verzögerte Phase	91,9	80,1	0,006
Gesamtphase	91,1	76,5	0,001
Keine nennenswerte Übelkeit Akutphase	98,5	93,4	0,050
Verzögerte Phase	90,4	80,9	0,004
Gesamtphase	89,6	79,4	0,021

<sup>‡</sup>Akutphase: 0 bis 24 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

<sup>†</sup>Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

<sup>§</sup>Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe.

*Studie bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC)*

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, verumkontrollierten Parallelgruppenstudie zum Nachweis der Überlegenheit wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmalgabe von Akynzeo mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg bei Krebspatienten verglichen, bei denen zur Behandlung eines soliden malignen Tumors der erste Zyklus eines Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapieschemas vorgesehen war. Zur Zeit der Studiendurchführung galten Anthracyclin-/Cyclophosphamid-haltige Chemotherapieschemata als mäßig emetogen. In jüngsten Leitlinien wurden diese zu stark emetogenen Schemata hochgestuft. Alle Patienten erhielten eine orale Einmalgabe Dexamethason.

**Tabelle 4: Orales antiemetisches Behandlungsschema – MEC-Studie**

Behandlungsschema	Tag 1	Tage 2 bis 3
Akynzeo	Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg	Keine antiemetische Behandlung
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg	Keine antiemetische Behandlung

Nach Abschluss von Zyklus 1 hatten die Patienten die Möglichkeit, an einer mehrzyklischen Verlängerung mit derselben Behandlung teilzunehmen, die ihnen in Zyklus 1 zugewiesen worden war. Es gab keine vorab festgelegte Obergrenze für die bei einem bestimmten Patienten mögliche Anzahl aufeinander folgender Wiederholungszyklen. Insgesamt 1.450 Patienten (Akynzeo n = 725; Palonosetron n = 725) erhielten eine Studienmedikation. Von diesen führten 1.438 Patienten (98,8 %) Zyklus 1 zu Ende, und 1.286 Patienten (88,4 %) setzten die Behandlung im Rahmen der mehrzyklischen Verlängerung fort. Insgesamt 907 Patienten (62,3 %) schlossen die mehrzyklische Verlängerung mit bis zu maximal acht Behandlungszyklen ab. Insgesamt 724 Patienten (99,9 %) wurden mit Cyclophosphamid behandelt. Alle Patienten wurden zusätzlich entweder mit Doxorubicin (68,0 %) oder mit Epirubicin (32,0 %) behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die CR-Rate in der verzögerten Phase, d. h. 25-120 Stunden nach Beginn der Gabe der Chemotherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus dieser Studie ist in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Prozentualer Anteil ansprechender Patienten nach Behandlungsgruppe und Phase unter einer Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie – Zyklus 1**

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-Wert*
Primärer Endpunkt			
Komplettes Ansprechen Verzögerte Phase <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Wichtigste sekundäre Endpunkte			
Komplettes Ansprechen Akutphase <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Gesamtphase <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Keine Emesis			
Akutphase	90,9	87,3	0,025
Verzögerte Phase	81,8	75,6	0,004
Gesamtphase	79,8	72,1	< 0,001
Keine nennenswerte Übelkeit			
Akutphase	87,3	87,9	n.s.
Verzögerte Phase	76,9	71,3	0,014
Gesamtphase	74,6	69,1	0,020

\* p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region.

<sup>‡</sup> Akutphase: 0 bis 24 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

<sup>†</sup> Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

<sup>§</sup> Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach dem Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltigen Schema

Die Patienten setzten die Behandlung im Rahmen der mehrzyklischen Verlängerung über bis zu 7 weitere Chemotherapiezyklen fort. Die antiemetische Aktivität von Akynzeo blieb bei denjenigen Patienten, die in jedem von mehreren Zyklen weiterbehandelt wurden, in allen Wiederholungszyklen erhalten.

Der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten wurde mithilfe des Fragebogens „Functional Living Index–Emesis“ (FLIE) erhoben. Der prozentuale Anteil von Patienten, die insgesamt keinen Einfluss auf den Alltag angaben, war in der Akynzeo-Gruppe (78,5 %) um 6,3 % höher (p-Wert = 0,005) als in der Palonosetron-Gruppe (72,1 %).

*Mehrzyklische Sicherheitsstudie an Patienten, die entweder eine stark emetogene Chemotherapie oder eine mäßig emetogene Chemotherapie erhielten*

In einer separaten Studie wurden insgesamt 413 Patienten, die initiale und Wiederholungszyklen einer Chemotherapie (einschließlich Schemata auf Carboplatin-, Cisplatin-, Oxaliplatin- und Doxorubicin-Basis) erhielten, randomisiert und erhielten entweder Akynzeo (n = 309) oder Aprepitant und Palonosetron (n = 104). Die Sicherheit und Wirksamkeit blieben in allen Zyklen erhalten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Akynzeo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Netupitant*

Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit von Netupitant beim Menschen liegen nicht vor; auf der Grundlage von Daten aus zwei Studien mit intravenös angewendetem Netupitant wird die Bioverfügbarkeit beim Menschen auf über 60 % geschätzt.

In Studien mit oraler Einmalgabe war Netupitant zwischen 15 Minuten und 3 Stunden nach der Einnahme im Plasma messbar. Die Plasmakonzentrationen folgten einer Resorptionskinetik erster Ordnung und erreichten den  $C_{max}$ -Wert nach etwa 5 Stunden. Für Dosen zwischen 10 mg und 300 mg fand sich ein überproportionaler Anstieg der  $C_{max}$  und AUC-Parameter.

Bei 82 gesunden Probanden, die eine orale Einmalgabe Netupitant 300 mg erhielten, betrug die maximale Netupitant-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ )  $486 \pm 268$  ng/ml (Mittelwert  $\pm$  SD), die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) 5,25 Stunden und die AUC

$15.032 \pm 6.858$  h.ng/ml. In einer gepoolten Auswertung zeigten Frauen im Vergleich zu Männern eine größere Exposition gegenüber Netupitant; es fand sich ein 1,31-facher Anstieg der  $C_{max}$ , eine 1,02-fache Vergrößerung der AUC und eine 1,36-fache Verlängerung der Halbwertszeit.

Die  $AUC_{0-\infty}$  und die  $C_{max}$  von Netupitant stiegen nach einer fettreichen Mahlzeit um den Faktor 1,1 bzw. 1,2 an.

#### *Fosnetupitant*

Nach Einmalgabe von Akynzeo als 30-minütige Infusion an gesunde Probanden und Krebspatienten erreichte Fosnetupitant die  $C_{max}$  am Ende der Infusion mit einer scheinbaren terminalen Halbwertszeit von weniger als 1 Stunde. Innerhalb von 30 Minuten nach Abschluss der Infusion sank die Konzentration von Fosnetupitant auf weniger als 1 % der  $C_{max}$ . Die pharmakokinetischen Parameter von Netupitant und Palonosetron waren ähnlich wie diejenigen, die nach Anwendung von Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln festgestellt wurden.

**Tabelle 6: PK Parameter (Mittelwert und VK%) nach Anwendung einer Einzeldosis Akynzeo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei gesunden freiwilligen Probanden (GFP) und Krebspatienten**

		<b>Fosnetupitant</b>	<b>Netupitant</b>	<b>Palonosetron<sup>2</sup></b>
$C_{max}$ (ng/ml)	GFP	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patienten	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{max}^1$ (h)	GFP	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Patienten	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	GFP	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patienten	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)

t <sub>1/2</sub> (h)	GFP	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patienten	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> Median (Min-Max); <sup>2</sup> intravenöser Bolus bei GFP

Die C<sub>max</sub> und AUC von Fosnetupitant waren bei Patienten niedriger als bei gesunden Probanden, obwohl die systemische Exposition gegenüber Netupitant vergleichbar war.

Bei gesunden Probanden kam es nach einer Erhöhung der Dosis Fosnetupitant von 17,6 auf 353 mg zu einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Fosnetupitant.

#### *Palonosetron*

Nach oraler Gabe wird Palonosetron gut resorbiert, wobei seine absolute Bioverfügbarkeit 97 % erreicht. Nach oraler Einmalgabe einer gepufferten Lösung waren die mittleren maximalen Palonosetron-Konzentrationen (C<sub>max</sub>) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC<sub>0-∞</sub>) im Dosisbereich von 3,0 bis 80 µg/kg bei gesunden Probanden dosisproportional.

Bei 36 gesunden männlichen und weiblichen Probanden, die eine orale Einmalgabe von 0,5 mg Palonosetron erhielten, betrug die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) 0,81 ± 1,66 ng/ml (Mittelwert ± SD) und die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T<sub>max</sub>) 5,1 ± 1,7 Stunden. Bei weiblichen Probanden (n = 18) war die mittlere AUC um 35 % größer und die mittlere C<sub>max</sub> um 26 % höher als bei männlichen Probanden (n = 18). Bei 12 Krebspatienten, die eine Stunde vor der Chemotherapie eine orale Einmalgabe von 0,5 mg Palonosetron erhielten, betrug die C<sub>max</sub> 0,93 ± 0,34 ng/ml und die T<sub>max</sub> 5,1 ± 5,9 Stunden. Die AUC war bei Krebspatienten um 30 % größer als bei gesunden Probanden. Eine fettreiche Mahlzeit hatte auf die C<sub>max</sub> und AUC von oral angewendetem Palonosetron keinen Einfluss.

#### Verteilung

##### *Netupitant*

Nach oraler Einmalgabe von 300 mg war die Verteilungskinetik von Netupitant bei Krebspatienten charakterisiert durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer geschätzten medianen systemischen Clearance von 20,5 l/h und einem großen Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (486 l). Bei Konzentrationen von 10 bis 1.500 ng/ml beträgt die Plasmaproteinbindung von Netupitant und seinen zwei Hauptmetaboliten M1 und M3 beim Menschen > 99 %. Der dritte Hauptmetabolit M2 liegt zu > 97 % an Plasmaproteine gebunden vor.

##### *Fosnetupitant*

Das mittlere (± SD) Verteilungsvolumen (V<sub>z</sub>) von Fosnetupitant betrug bei gesunden Probanden 124 ± 76 l und bei Patienten 296 ± 535 l. Die Bindung von Fosnetupitant an menschliche Plasmaproteine betrug 92 % bei 1 Mikromolar und 95 % bei 10 Mikromolar. Die freie Fraktion lag im Bereich von 5 bis 8 %.

##### *Palonosetron*

Palonosetron besitzt ein Verteilungsvolumen von etwa 8,3 ± 2,5 l/kg. Palonosetron liegt zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden vor.

#### Biotransformation

##### *Netupitant*

Bei oralen Netupitant-Dosen ab 30 mg wurden im menschlichen Plasma drei Metaboliten nachgewiesen (das Desmethyl-Derivat M1, das N-Oxid-Derivat M2 und das OH-Methyl-Derivat M3). *In-vitro*-Untersuchungen zur Metabolisierung lassen darauf schließen, dass CYP3A4 und in geringerem Umfang auch CYP2D6 und CYP2C9 an der Metabolisierung von Netupitant beteiligt sind. Über 96 h nach oraler Einmalgabe von 300 mg Netupitant lagen die mittleren Plasma-Netupitant/Plasma-Radioaktivitäts-Quotienten zwischen 0,13 und 0,49. Die Quotienten waren zeitabhängig, wobei die Werte ab 24 h nach der Einnahme graduell abnahmen, was auf eine rasche Metabolisierung von Netupitant hinweist. Die mittlere C<sub>max</sub> von M1, M2 und M3 betrug etwa 11 %, 47 % bzw. 16 % der C<sub>max</sub> der Muttersubstanz; M2 wies im Vergleich zur Muttersubstanz die kleinste

AUC auf (14 %), während die AUC von M1 und M3 etwa 29 % bzw. 33 % der AUC der Muttersubstanz betrug. Die Metaboliten M1, M2 und M3 erwiesen sich in einem pharmakodynamischen Tiermodell alle als pharmakologisch aktiv, wobei M3 der wirkstärkste und M2 der Metabolit mit der geringsten Aktivität war.

#### *Fosnetupitant*

Fosnetupitant wird *in vivo* durch metabolische Hydrolyse rasch zu Netupitant umgewandelt. Bei Patienten, die Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung intravenös erhielten, betrug die Exposition gegenüber Netupitant das 17-Fache der Exposition gegenüber Fosnetupitant, wie anhand ihres AUC-Quotienten festgestellt wurde. Aus dem freigesetzten Netupitant bildeten sich rasch die Netupitant-Metaboliten M1, M2 und M3. Bei Patienten betrug die Exposition gegenüber M1, M2 und M3 32 %, 21 % bzw. 28 % der Exposition gegenüber Netupitant, wie anhand ihrer AUC-Quotienten festgestellt wurde. Die mediane  $t_{max}$  für M1, M2 und M3 betrug 12, 2 bzw. 12 Stunden.

#### *Palonosetron*

Palonosetron wird über verschiedene Wege eliminiert, wobei etwa 50 % zu zwei primären Metaboliten metabolisiert werden: N-Oxid-Palonosetron und 6-S-Hydroxypalonosetron. Diese Metaboliten besitzen jeweils weniger als 1 % der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-antagonisierenden Aktivität von Palonosetron. *In-vitro*-Untersuchungen zur Metabolisierung lassen darauf schließen, dass CYP2D6 und in geringerem Umfang auch CYP3A4 und CYP1A2 an der Metabolisierung von Palonosetron beteiligt sind. Die klinisch-pharmakokinetischen Parameter differieren jedoch zwischen langsamen (*poor*) und schnellen (*extensive*) Metabolisierern von CYP2D6-Substraten nicht signifikant.

### Elimination

#### *Netupitant*

Nach Einmalgabe von Akynzeo erfolgt die Elimination von Netupitant aus dem Körper multiexponentiell, mit einer scheinbaren mittleren Eliminationshalbwertszeit von 88 Stunden bei Krebspatienten.

Die renale Clearance ist kein bedeutsamer Eliminationsweg für Netupitant bzw. seine Metaboliten. Der mittlere Anteil einer oralen Netupitant-Dosis, der unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, beträgt weniger als 1 %; insgesamt wurden 3,95 % der radioaktiven Dosis im Urin und 70,7 % in den Fäzes wiedergefunden.

Etwa die Hälfte der als [14C]-Netupitant oral applizierten Radioaktivität wurde innerhalb von 120 h nach der Applikation im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Die Hochrechnung ergab, dass die Elimination über beide Ausscheidungswege bis zum Tag 29-30 nach der Applikation abgeschlossen ist.

#### *Fosnetupitant*

Nach intravenöser Applikation von Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nahmen die Fosnetupitant-Plasmakonzentrationen nach einem biexponentiellen Profil ab. Dreißig Minuten nach Infusionsende betrug die mittlere Plasmakonzentration von Fosnetupitant weniger als 1 % der  $C_{max}$ .

#### *Palonosetron*

Nach oraler Einmalgabe von 0,75 mg [14C]-Palonosetron an sechs gesunde Probanden wurden 85 % bis 93 % der gesamten Radioaktivität mit dem Urin und 5 % bis 8 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Menge an unverändertem Palonosetron, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, betrug etwa 40 % der gegebenen Dosis. Bei gesunden Probanden, denen Palonosetron-Kapseln zu 0,5 mg gegeben wurden, betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Palonosetron  $37 \pm 12$  Stunden (Mittelwert  $\pm$  SD), und bei Krebspatienten lag die  $t_{1/2}$  bei  $48 \pm 19$  Stunden. Nach intravenöser Einmalgabe von etwa 0,75 mg Palonosetron betrug die Gesamtkörperclearance von Palonosetron bei gesunden Probanden  $160 \pm 35$  ml/h/kg (Mittelwert  $\pm$  SD) und die renale Clearance  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

## Spezielle Patientengruppen

### Eingeschränkte Leberfunktion

#### *Netupitant*

Die maximalen Konzentrationen und die Gesamtexposition von Netupitant waren bei Patienten mit leicht ( $n = 8$ ), mäßig ( $n = 8$ ) und stark ( $n = 2$ ) eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu entsprechenden lebergesunden Probanden erhöht; allerdings bestand sowohl bei den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion als auch bei den lebergesunden Probanden eine ausgeprägte individuelle Variabilität. Die Exposition gegenüber Netupitant ( $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-\infty}$ ) war im Vergleich zu den entsprechenden lebergesunden Probanden bei den Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion um 11 %, 28 % bzw. 19 % und bei den Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 70 %, 88 % bzw. 143 % höher. Somit ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 9$ ) vor.

#### *Palonosetron*

Eine Einschränkung der Leberfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtkörperclearance von Palonosetron im Vergleich zu gesunden Probanden. Zwar ist die terminale Eliminationshalbwertszeit von Palonosetron bei den Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die mittlere systemische Exposition gegenüber Palonosetron erhöht, doch begründet dies keine Dosisreduktion.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

#### *Netupitant*

Spezielle Studien zur Untersuchung von Netupitant bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt. In der ADME-Studie (Untersuchung der Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination) wurden weniger als 5 % von Netupitant und allen seinen Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, und weniger als 1 % der Netupitant-Dosis wurde unverändert mit dem Urin eliminiert. Nach Einmalgabe ist daher davon auszugehen, dass eine allfällige Kumulation von Netupitant oder seinen Metaboliten vernachlässigbar ist. Zudem ergab die populationspharmakokinetische Studie keine Korrelation zwischen PK-Parametern von Netupitant und Markern einer Nierenfunktionsstörung.

#### *Palonosetron*

Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28 %. In einer populationspharmakokinetischen Studie wiesen Patienten mit einer verminderten Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) auch eine verminderte Palonosetron-Clearance auf; es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Reduktion die Palonosetron-Exposition nicht nennenswert verändert.

Daher kann Akynzeo bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosierungsanpassung angewendet werden.

Weder Netupitant noch Palonosetron wurden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Palonosetron

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Palonosetron nur in sehr hohen

Konzentrationen die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern kann. In einer Toxizitätsstudie an Ratten stand Palonosetron nach einmonatiger wiederholter oraler Verabreichung in Zusammenhang mit einer Degeneration des Epithels der Samenkanälchen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Hinsichtlich des Durchtritts durch die Plazentaschranke liegen nur begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 4.6). Palonosetron ist nicht mutagen. Hohe Dosen Palonosetron (jede Dosis führte mindestens zur 15-fachen therapeutischen Exposition beim Menschen), die täglich über zwei Jahre gegeben wurden, führten vermehrt zu Lebertumoren, endokrinen Neoplasien (in Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas, Nebennierenmark) und Hauttumoren bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig bekannt, aber aufgrund der verwendeten hohen Dosierungen und da das Arzneimittel beim Menschen zur einmaligen Anwendung vorgesehen ist, werden diese Ergebnisse als für den Menschen nicht relevant bewertet.

#### Netupitant und dessen Kombination mit Palonosetron

Präklinische Effekte basierend auf Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden nur nach Expositionen beobachtet, die über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Nach wiederholter Gabe von Netupitant wurde bei Ratten und Hunden Phospholipidose (schaumige Makrophagen) beobachtet. Nach der Erholungsphase waren die Effekte reversibel oder teilweise reversibel. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Aus präklinischen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Netupitant und seine Metaboliten sowie die Kombination mit Palonosetron nur in sehr hohen Konzentrationen die an der ventrikulären De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle blockieren und die Aktionspotentialdauer verlängern können. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Netupitant lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Nach täglicher Gabe von Netupitant in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag und höher während der Organogenese wurden bei Kaninchen vermehrt fetale Stellungsanomalien der Gliedmaßen und Pfoten, fusionierte Sternebrae und Agenesie des akzessorischen Lungenlappens beobachtet. In einer Dosisfindungs-Pilotstudie an Kaninchen wurden bei vier Feten aus einem Wurf in der Gruppe, die 30 mg/kg/Tag erhielt, Gaumenspalten, Mikrophthalmie und Aphakie beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt. Zum Durchtritt durch die Plazentaschranke und zur Laktation liegen aus tierexperimentellen Studien mit Netupitant keine Daten vor. Netupitant ist nicht mutagen.

#### Fosnetupitant

Die tägliche intravenöse Gabe von Fosnetupitant an Ratten (mit dem 3-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) während des Zeitraums der Organogenese führte zu einer verzögerten Pubisossifikation. Unter der täglichen Gabe von bis zu 13 mg/kg Fosnetupitant an Ratten (dem 2-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) wurden keine Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet. Aufgrund der begrenzten systemischen Exposition gegenüber Fosnetupitant bei trächtigen Ratten ist es nicht möglich, einen auf der AUC basierenden Vergleich zwischen der Exposition gegenüber Fosnetupitant bei Ratten und beim Menschen zu ziehen. Bei täglicher intravenöser Gabe von Fosnetupitant in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag und höher (dem 9-Fachen der humanen AUC von Fosnetupitant und dem 0,4-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) an Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese wurde eine Zunahme der Resorptionen beobachtet. Unter 3 mg/kg/Tag (dem 5,4-Fachen der humanen AUC von Fosnetupitant und dem 0,4-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) wurden bei Kaninchen keine Auswirkungen beobachtet. Die tägliche intravenöse Gabe von 39 mg/kg Fosnetupitant an Ratten (das 3-Fache der AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis)



während der Organogenese bis zur und während der Laktation führte zu niedrigeren Körpergewichten bei den Nachkommen bei der Geburt bis zur Reife und zu einer verzögerten körperlichen Entwicklung (Loslösung der Ohrmuschel, Öffnen der Augen und Präputialseparation). Diese Auswirkungen standen in einem Zusammenhang mit maternaler Toxizität (reduzierte Gewichtszunahme und geringere Futtermittelaufnahme). Bei den Nachkommen oder Muttertieren traten unter 13 mg/kg/Tag (dem 2-Fachen der humanen AUC von Netupitant bei der in jedem Chemotherapiezyklus zu applizierenden empfohlenen Einzeldosis) keine Auswirkungen auf.

#### Kombination Fosnetupitant–Palonosetron

Intravenöse und intraarterielle Gabe an Kaninchen: Als klinische Anzeichen wurden ein sehr leichtes bis leichtes Erythem beobachtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden keine Veränderungen festgestellt.

Paravenöse Gabe (eine in der Klinik nicht beabsichtigte Anwendungsart/Fehlanwendung) an Kaninchen: Als klinische Anzeichen wurden ein sehr leichtes bis leichtes Erythem und ein sehr leichtes Ödem beobachtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde über chronische Entzündung (leicht bis mäßig), epidermale Hyperplasie (von geringfügig bis leicht) der Dermis berichtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.)  
Natriumedetat (Ph.Eur.) (E386)  
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Werteinstellung)  
Salzsäure 10 % (E507) (1M zur pH-Werteinstellung)  
Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Akynzeo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht mit Lösungen kompatibel, die divalente Kationen (z B.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) enthalten, wie z B. Hartmann-Lösung und Ringer-Lactat-Lösung.

Akynzeo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Substanzen, Zusatzstoffen oder Arzneimitteln infundiert oder damit gemischt werden, wenn die Kompatibilität nicht eindeutig nachgewiesen ist. Wenn für aufeinanderfolgende Infusionen mit mehreren verschiedenen Arzneimitteln die gleiche Infusionsleitung verwendet wird, ist die Leitung vor und nach der Infusion von Akynzeo mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung zu spülen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die verdünnte Lösung nicht über 25 °C lagern.

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Gebrauchsstabilität nach Verdünnung ist für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche aus Glas für eine Einzeldosis mit 20 mm Gummistopfen und 20 mm Aluminiumschnappdeckel als Verschluss.  
Packung mit 1 Durchstechflasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Akynzeo muss vor der Anwendung verdünnt werden.

### Zubereitung von Akynzeo

Schritt 1	Unter aseptischen Kautelen eine Durchstechflasche oder einen Beutel für die Infusion vorbereiten, die bzw. der mit 30 ml 5 % Glucoseinjektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung gefüllt ist.
Schritt 2	Unter aseptischen Kautelen das gesamte Volumen des Konzentrats aus der AKYNZEO-Durchstechflasche entnehmen und für die Infusion in die Durchstechflasche bzw. in den Beutel mit 30 ml 5 % Glucoseinjektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung überführen, sodass sich ein Gesamtvolumen von 50 ml ergibt.
Schritt 3	Vor der Anwendung ist die fertige verdünnte Lösung auf Schwebeteilchen und Verfärbung zu überprüfen. Die Durchstechflasche oder der Beutel müssen entsorgt werden, wenn Schwebeteilchen und/oder eine Verfärbung zu sehen sind.

Akynzeo darf nicht mit Lösungen verdünnt oder gemischt werden, deren physikalische und chemische Kompatibilität nicht bestätigt worden ist (siehe Abschnitt 6.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1001/004

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Januar 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln  
Netupitant/Palonosetron

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 300 Milligramm Netupitant und 0,5 Milligramm Palonosetron (als Hydrochlorid).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose und Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Hartkapsel**

1 Hartkapsel

**4 x 1 Hartkapsel**

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown, Mulhuddart  
Dublin 15,  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1001/001 1 Hartkapsel  
EU/1/15/1001/002 4 x 1 Hartkapsel

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

akynzeo

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln  
Netupitant/Palonosetron

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Helsinn

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Fosnetupitant/Palonosetron

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant (als Dihydrochlorid), was 197,5 mg Netupitant entspricht, und 0,25 mg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml Lösung 4,7 mg Fosnetupitant, entsprechend 3,95 mg Netupitant, und 0,005 mg Palonosetron.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid und Salzsäure 10 %.  
Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.  
Nur zum Einmalgebrauch.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung: 24 Stunden nicht über 25 °C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1001/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### DURCHSTECHFLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Fosnetupitant/Palonosetron

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant (als Dihydrochlorid), was 197,5 mg Netupitant entspricht, und 0,25 mg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml Lösung 4,7 mg Fosnetupitant, entsprechend 3,95 mg Netupitant, und 0,005 mg Palonosetron.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid und Salzsäure 10 %.  
Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.  
Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung: 24 Stunden nicht über 25 °C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1001/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Fosnetupitant/Palonosetron

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant (als Dihydrochlorid), was 197,5 mg Netupitant entspricht, und 0,25 mg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 11,75 mg Fosnetupitant, was 9,87 mg Netupitant entspricht, und 0,0125 mg Palonosetron.

Nach Verdünnung enthält 1 ml Lösung 4,7 mg Fosnetupitant, entsprechend 3,95 mg Netupitant, und 0,005 mg Palonosetron.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Salzsäure 10 % und Wasser.

Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Verdünnung: 24 Stunden nicht über 25 °C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1001/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### DURCHSTECHFLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Fosnetupitant/Palonosetron

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant (als Dihydrochlorid), was 197,5 mg Netupitant entspricht, und 0,25 mg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 11,75 mg Fosnetupitant, was 9,87 mg Netupitant entspricht, und 0,0125 mg Palonosetron.

Nach Verdünnung enthält 1 ml Lösung 4,7 mg Fosnetupitant, entsprechend 3,95 mg Netupitant, und 0,005 mg Palonosetron.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid und Salzsäure 10 %.  
Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.  
Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Verdünnung: 24 Stunden nicht über 25 °C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1001/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln Netupitant/Palonosetron

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Akynzeo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Akynzeo beachten?
3. Wie ist Akynzeo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Akynzeo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Akynzeo und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Akynzeo?

Akynzeo enthält zwei Arzneimittel („Wirkstoffe“) namens:

- Netupitant
- Palonosetron.

##### Wofür wird Akynzeo angewendet?

Akynzeo wird bei erwachsenen Krebspatienten zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen angewendet, die im Zusammenhang mit einer als „Chemotherapie“ bezeichneten Krebsbehandlung auftreten.

##### Wie wirkt Akynzeo?

Bei der Chemotherapie angewendete Arzneimittel können bewirken, dass im Körper die Substanzen Serotonin und Substanz P freigesetzt werden. Dadurch wird das Brechzentrum im Gehirn angeregt, so dass es bei Ihnen zu Übelkeit bzw. Erbrechen kommt. Die Wirkstoffe in Akynzeo binden an diejenigen Rezeptoren im Nervensystem, über die Serotonin und Substanz P wirken: Netupitant (ein NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist) blockiert die Rezeptoren für Substanz P, und Palonosetron (ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist) blockiert bestimmte Rezeptoren für Serotonin. Durch die so erzielte Blockade der Wirkungen von Substanz P und Serotonin beugen diese Wirkstoffe der Anregung des Brechzentrums und damit dem Entstehen von Übelkeit und Erbrechen vor.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Akynzeo beachten?

##### Akynzeo darf nicht eingenommen werden, wenn:

- Sie allergisch gegen Netupitant oder Palonosetron oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie

mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

- Sie schwanger sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Akynzeo einnehmen, wenn:

- Sie an Leberfunktionsstörungen leiden
- Sie einen Darmverschluss haben oder in der Vergangenheit unter Verstopfung gelitten haben
- bei Ihnen selbst oder einem nahen Verwandten jemals eine bestimmte Veränderung des Herzrhythmus, die als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird, vorgelegen hat
- Sie an sonstigen Herzerkrankungen leiden
- Ihnen bekannt ist, dass die Konzentrationen bestimmter Mineralstoffe in Ihrem Blut, z. B. von Kalium und Magnesium, von der Norm abweichen, und dies nicht behoben wurde.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Akynzeo mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Kinder und Jugendliche**

Akynzeo sollte von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

### **Einnahme von Akynzeo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal dann informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel gegen Depressionen oder Angststörungen, so genannte SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) - z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram oder Escitalopram
- Arzneimittel gegen Depressionen oder Angststörungen, so genannte SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) - z. B. Venlafaxin oder Duloxetin.

Sie müssen Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal auch informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden, denn Ihr Arzt muss dann ggf. die Dosierung dieser anderen Arzneimittel ändern:

- Arzneimittel, die Herzrhythmusstörungen hervorrufen könnten, wie z. B. Amiodaron, Nicardipin, Chinidin, Moxifloxacin, Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Thioridazin oder Domperidon
- Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin
- bestimmte Chemotherapeutika - z. B. Docetaxel oder Etoposid
- Erythromycin - zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Midazolam - ein Beruhigungsmittel zur Behandlung von Angstzuständen
- Dexamethason - kann zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden
- Ketoconazol - zur Behandlung des Cushing-Syndroms
- Rifampicin - zur Behandlung von Tuberkulose (Tbc) und anderen Infektionen

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Akynzeo mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie dürfen Akynzeo nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die nicht verhütet.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Akynzeo anwenden, denn es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach Einnahme von Akynzeo können Sie sich benommen/schwindlig oder müde fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Akynzeo enthält Saccharose, Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Natrium und kann Spuren von Soja enthalten.**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) pro Hartkapsel.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Es kann Spuren von (3-sn-Phosphatidyl)cholin enthalten, die aus Soja stammen. Es darf nicht eingenommen/angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind.

## **3. Wie ist Akynzeo einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen?**

- Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel (jede Kapsel enthält 300 mg Netupitant und 0,5 mg Palonosetron).
- Nehmen Sie die Kapsel etwa 1 Stunde vor Beginn Ihres Chemotherapiezyklus ein.
- Sie können Akynzeo zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon einnehmen.

Akynzeo wird vor der Chemotherapie eingenommen, um der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Nehmen Sie Akynzeo in den Tagen nach der Chemotherapie nicht ein - es sei denn, ein weiterer Chemotherapiezyklus steht unmittelbar bevor.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Akynzeo eingenommen haben, als Sie sollten**

Die übliche Dosis ist 1 Kapsel. Wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Die Symptome einer Überdosierung sind u. a. Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Obstipation, Angst, Herzklopfen, euphorische Stimmung und Schmerzen in den Beinen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Akynzeo vergessen haben**

Wenn Sie glauben, die Einnahme vergessen zu haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.



## Wenn Sie die Einnahme von Akynzeo abbrechen

Akynzeo wird zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie eingenommen. Wenn Sie Akynzeo nicht einnehmen möchten, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Wenn Sie beschließen, Akynzeo (oder ein vergleichbares Arzneimittel) nicht einzunehmen, ruft die Chemotherapie bei Ihnen wahrscheinlich Übelkeit und Erbrechen hervor.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### Schwerwiegende Nebenwirkungen

Brechen Sie die Einnahme von Akynzeo sofort ab und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie die folgende schwerwiegende Nebenwirkung bemerken – Sie benötigen unter Umständen dringende ärztliche Behandlung:

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen:

- schwere allergische Reaktion – zu den Anzeichen gehören Nesselausschlag, Hautausschlag, Juckreiz, Atem- oder Schluckbeschwerden, Anschwellen des Mundes, des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens und in manchen Fällen ein Blutdruckabfall.

### Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Häufig:** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Verstopfung
- Müdigkeitsgefühl

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Haarausfall
- Energiemangel (Schwächegefühl)
- verminderter Appetit
- Blutdruckanstieg
- quaddelförmiger, juckender Hautausschlag (Nesselausschlag)
- Herzmuskelerkrankung (Kardiomyopathie)
- Drehschwindel (Vertigo), Benommenheit/Schwindelgefühl oder Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Magen-Darm-Probleme wie Bauchbeschwerden, Geblätsein, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Schluckauf, Blähungen oder Durchfall
- hohe Spiegel bestimmter Enzyme im Blut, darunter alkalische Phosphatase und Lebertransaminasen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel der Substanz Kreatinin - ein Maß für die Nierenfunktion (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- im EKG (Elektrokardiogramm) festgestellte Auffälligkeiten (so genannte „QT- und PR-Intervall-Verlängerung“, „Überleitungsstörung“, „Tachykardie“ und „atrioventrikulärer Block 1. Grades“)
- niedrige Werte der „neutrophilen Granulozyten“ - einer an der Infektabwehr beteiligten Art weißer Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Werte der weißen Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt).

**Selten:** (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Wärmegefühl, Rötung des Gesichts oder anderer Hautbereiche (Hitzegefühl)
- juckender Hautausschlag
- Benommenheit
- Schlafstörungen
- Ohrgeräusche
- Erbrechen
- Blutdruckabfall
- Schmerzen im Brustkorb (nicht auf das Herz zurückzuführen)
- Taubheitsgefühl, verschwommenes Sehen
- plötzlicher Nervenzusammenbruch, Stimmungsänderung
- Blaseninfektion und -entzündung (Zystitis)
- Hämorrhoiden
- Bindehautentzündung (eine Form der Augenentzündung)
- niedriger Kaliumspiegel (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- Veränderungen (oder Störungen) des Herzrhythmus
- Herzklappenfehler (Mitralklappeninsuffizienz)
- belegte Zunge, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit, Aufstoßen, ungewöhnlicher Nachgeschmack nach Einnahme des Arzneimittels
- verminderte Blutversorgung des Herzmuskels (Myokardischämie)
- hohe Spiegel der Substanz Kreatinphosphokinase/Kreatinphosphokinase vom MB-Typ - Hinweis auf eine plötzlich eingetretene Verminderung der Blutversorgung des Herzmuskels (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel der Substanz Troponin - Hinweis auf eine Funktionsstörung des Herzmuskels (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel des gelben Blutfarbstoffs Bilirubin - Hinweis auf eine Leberfunktionsstörung (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Myoglobinwerte – die auf Muskelschädigungen hindeuten (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Harnstoffwerte im Blut – die auf eine Nierenfunktionsstörung hindeuten (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Werte der „Lymphozyten“ – einer an der Bekämpfung von Erkrankungen beteiligten Art weißer Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- niedrige Werte der weißen Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- Auffälligkeiten im EKG (Elektrokardiogramm) (diese werden als „ST-Streckensenkung“, „abnormale ST-T-Strecke“, „Links-/Rechtsschenkelblock“ und „atrioventrikulärer Block 2. Grades“ bezeichnet).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Akynzeo aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Akynzeo enthält

- Die Wirkstoffe sind: Palonosetron und Netupitant. Jede Hartkapsel enthält drei Tabletten (300 mg Netupitant) sowie eine Weichkapsel (Palonosetronhydrochlorid entsprechend 0,5 Milligramm Palonosetron).
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose (E 460), Saccharose(mono/di/tri)laurat, Povidon (K-30), Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I), Glycerol, Polyglycerol-x-oleat, gereinigtes Wasser, Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E 320), Gelatine, Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Sorbitan, Titandioxid (E 171), verestertes Schellack, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Eisen(III)-oxid und Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol (E 1520).

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose, Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Natrium und kann Soja enthalten - weitere Informationen siehe Abschnitt 2.

### Wie Akynzeo aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapseln sind undurchsichtig, bestehen aus einem weißen Unterteil und einem karamellfarbenen Oberteil und weisen auf dem Unterteil den Aufdruck „HE1“ auf. Packungsgröße mit 1 Kapsel in einer Aluminium-Blisterpackung oder 4x1 Hartkapsel in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

#### Lietuva

PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

#### 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

#### Nederland

RIEMSER Pharma GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**  
PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**  
Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**  
Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 121 111

**France**  
Vifor France  
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Hrvatska**  
PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**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**  
PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**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**  
OM Pharma  
Tel: +351 21 470 85 00

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Chugai Pharma France  
Tel: +33 1 79 36 36 18

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fosnetupitant/Palonosetron

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Akynzeo und wofür wird es angewendet?
2. Wie sollten Sie beachten, bevor Akynzeo bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Akynzeo angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird Akynzeo aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Akynzeo und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Akynzeo?

Akynzeo enthält zwei Arzneimittel („Wirkstoffe“) namens:

- Fosnetupitant
- Palonosetron.

##### Wofür wird Akynzeo angewendet?

Akynzeo wird bei erwachsenen Krebspatienten zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen angewendet, die im Zusammenhang mit einer als „Chemotherapie“ bezeichneten Krebsbehandlung auftreten.

##### Wie wirkt Akynzeo?

Bei der Chemotherapie angewendete Arzneimittel können bewirken, dass im Körper die Substanzen Serotonin und Substanz P freigesetzt werden. Dadurch wird das Brechzentrum im Gehirn angeregt, so dass es bei Ihnen zu Übelkeit bzw. Erbrechen kommt. Die Wirkstoffe in Akynzeo binden an diejenigen Rezeptoren im Nervensystem, über die Serotonin und Substanz P wirken: Fosnetupitant, das in Ihrem Körper zu Netupitant (ein NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist) umgewandelt wird, blockiert die Rezeptoren für Substanz P, und Palonosetron (ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist) blockiert bestimmte Rezeptoren für Serotonin. Durch die so erzielte Blockade der Wirkungen von Substanz P und Serotonin beugen diese Wirkstoffe der Anregung des Brechzentrums und damit dem Entstehen von Übelkeit und Erbrechen vor.

#### 2. Was sollten Sie beachten, bevor Akynzeo bei Ihnen angewendet wird?

##### Akynzeo darf nicht bei Ihnen angewendet werden, wenn:

- Sie allergisch gegen Fosnetupitant, Netupitant oder Palonosetron oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

- Sie schwanger sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Akynzeo bei Ihnen angewendet wird, wenn:

- Sie an Leberfunktionsstörungen leiden
- Sie einen Darmverschluss haben oder in der Vergangenheit unter Verstopfung gelitten haben
- bei Ihnen selbst oder einem nahen Verwandten jemals eine bestimmte Veränderung des Herzrhythmus, die als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird, vorgelegen hat
- Sie an sonstigen Herzerkrankungen leiden
- Ihnen bekannt ist, dass die Konzentrationen bestimmter Mineralstoffe in Ihrem Blut, z. B. von Kalium und Magnesium, von der Norm abweichen, und dies nicht behoben wurde.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Akynzeo mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Kinder und Jugendliche**

Akynzeo sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Einnahme von Akynzeo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal dann informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel gegen Depressionen oder Angststörungen, so genannte SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) - z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram oder Escitalopram
- Arzneimittel gegen Depressionen oder Angststörungen, so genannte SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) - z. B. Venlafaxin oder Duloxetin.

Sie müssen Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal auch informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden, denn Ihr Arzt muss dann ggf. die Dosierung dieser anderen Arzneimittel ändern:

- Arzneimittel, die Herzrhythmusstörungen hervorrufen könnten, wie z. B. Amiodaron, Nicardipin, Chinidin, Moxifloxacin, Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Thioridazin oder Domperidon
- Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin
- bestimmte Chemotherapeutika - z. B. Docetaxel oder Etoposid
- Erythromycin - zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Midazolam - ein Beruhigungsmittel zur Behandlung von Angstzuständen
- Dexamethason - kann zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden
- Ketoconazol - zur Behandlung des Cushing-Syndroms
- Rifampicin - zur Behandlung von Tuberkulose (Tbc) und anderen Infektionen

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Akynzeo mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Akynzeo darf nicht bei Ihnen angewendet werden, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die nicht verhütet.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Akynzeo bei Ihnen angewendet wird, denn es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach der Anwendung von Akynzeo können Sie sich benommen/schwindlig oder müde fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Akynzeo enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 24,8 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,24 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Nach Rekonstitution und Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält die fertige Lösung etwa 202 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 10,1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie wird Akynzeo angewendet?**

Die empfohlene Dosis Akynzeo ist eine Durchstechflasche an Tag 1 Ihrer Chemotherapie (jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant und 0,25 mg Palonosetron).

- Das Pulver wird vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt.
- Akynzeo wird Ihnen von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft gegeben.
- Akynzeo wird Ihnen als Infusion in eine Vene (intravenöse Infusion) gegeben und zwar etwa 30 Minuten, bevor Ihre Behandlung mit der Chemotherapie beginnt.

Ihr Arzt wird Sie bitten, andere Arzneimittel wie z. B. ein Corticosteroid (wie Dexamethason) zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen einzunehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wenn Sie Akynzeo nicht mehr erhalten**

Akynzeo wird zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie gegeben. Wenn Sie Akynzeo nicht erhalten möchten, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Wenn Sie beschließen, dass Akynzeo (oder ein vergleichbares Arzneimittel) bei Ihnen nicht angewendet werden soll, ruft die Chemotherapie bei Ihnen wahrscheinlich Übelkeit und Erbrechen hervor.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Brechen Sie die Anwendung von Akynzeo sofort ab und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie die folgende schwerwiegende Nebenwirkung bemerken – Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Behandlung:

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen)

- schwere allergische Reaktion – zu den Anzeichen gehören Nesselausschlag, Hautausschlag, Juckreiz, Atem- oder Schluckbeschwerden, Anschwellen des Mundes, des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens und in manchen Fällen ein Blutdruckabfall.

**Weitere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Verstopfung
- Müdigkeitsgefühl

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Haarausfall
- Energiemangel (Schwächegefühl)
- verminderter Appetit
- Blutdruckanstieg
- quaddelförmiger, juckender Hautausschlag (Nesselausschlag)
- Herzmuskelerkrankung (Kardiomyopathie)
- Schwindel (Vertigo), Benommenheit/Schwindelgefühl oder Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Magen-Darm-Probleme wie Bauchbeschwerden, Geblätsein, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Schluckauf, Blähungen oder Durchfall
- hohe Spiegel bestimmter Enzyme im Blut, darunter alkalische Phosphatase und Lebertransaminasen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel der Substanz Kreatinin - ein Maß für die Nierenfunktion (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- im EKG (Elektrokardiogramm) festgestellte Auffälligkeiten (so genannte „QT- und PR-Intervall-Verlängerung“, „Überleitungsstörung“, „Tachykardie“ und „atrioventrikulärer Block 1. Grades“)
- niedrige Werte der „neutrophilen Granulozyten“ - einer an der Infektabwehr beteiligten Art weißer Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Werte der weißen Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Wärmegefühl, Rötung des Gesichts oder anderer Hautbereiche (Hitzegefühl)
- juckender Hautausschlag
- Benommenheit
- Schlafstörungen
- Ohrgeräusche
- Erbrechen
- Blutdruckabfall
- Schmerzen im Brustkorb (nicht auf das Herz zurückzuführen)
- Taubheitsgefühl, verschwommenes Sehen
- plötzlicher Nervenzusammenbruch, Stimmungsänderung
- Blaseninfektion und -entzündung (Zystitis)
- Hämorrhoiden
- Bindehautentzündung (eine Form der Augenentzündung)
- niedriger Kaliumspiegel (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- Veränderungen (oder Störungen) des Herzrhythmus
- Herzklappenfehler (Mitralklappeninsuffizienz)



- belegte Zunge, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit, Aufstoßen, ungewöhnlicher Nachgeschmack nach Einnahme des Arzneimittels
- verminderte Blutversorgung des Herzmuskels (Myokardischämie)
- hohe Spiegel der Substanz Kreatinphosphokinase/Kreatinphosphokinase vom MB-Typ - Hinweis auf eine plötzlich eingetretene Verminderung der Blutversorgung des Herzmuskels (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel der Substanz Troponin - Hinweis auf eine Funktionsstörung des Herzmuskels (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel des gelben Blutfarbstoffs Bilirubin - Hinweis auf eine Leberfunktionsstörung (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Myoglobinwerte – die auf Muskelschädigungen hindeuten (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Harnstoffwerte im Blut – die auf eine Nierenfunktionsstörung hindeuten (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Werte der „Lymphozyten“ – einer an der Bekämpfung von Erkrankungen beteiligten Art weißer Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- niedrige Werte der weißen Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- Auffälligkeiten im EKG (Elektrokardiogramm) (diese werden als „ST-Streckensenkung“, „abnormale ST-T-Strecke“, „Links-/Rechtsschenkelblock“ und „atrioventrikulärer Block 2. Grades“ bezeichnet).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie wird Akynzeo aufbewahrt?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die Zeit von der Rekonstitution bis zum Beginn der Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten. Die rekonstituierte Lösung und die gebrauchsfertige verdünnte Lösung sind nicht über 25 °C aufzubewahren.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Akynzeo enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Fosnetupitant und Palonosetron. Jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant und 0,25 mg Palonosetron.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.) (E386), Natriumhydroxid (E524), Salzsäure 10 % (E507) (zur Einstellung des pH-Werts).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen.

## Wie Akynzeo aussieht und Inhalt der Packung

Akynzeo Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein steriles, weißes bis weißliches gefriergetrocknetes Pulver und wird in einer Packung mit einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Gummistopfen und Aluminiumschnappdeckel angeboten. Jede Durchstechflasche enthält eine Dosis.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32 182070

#### Lietuva

PharmaSwiss  
Tél: +370 5 279 07 62

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma  
Tél/Tel: +32(0)32

#### 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

#### Malte

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

#### Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

#### Nederland

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

#### Eesti

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

#### 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

Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 121 111

#### Polska

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

#### France

Vifor France  
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

#### Portugal

OM Pharma  
Tel: +351 21 470 85 00

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**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**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Rekonstitution und Verdünnung von AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

**Zubereitung von Akynzeo**

Schritt 1	Unter aseptischen Kautelen 20 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche injizieren. Es ist darauf zu achten, dass das Lösungsmittel bei der Zugabe zur Durchstechflasche entlang der Wand der Durchstechflasche injiziert und nicht direkt in die Flasche gespritzt wird, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche für 3 Minuten vorsichtig schwenken. Das Pulver muss sich ganz aufgelöst haben, bevor die Lösung im Infusionsbeutel verdünnt wird.
Schritt 2	Unter aseptischen Kautelen eine Durchstechflasche oder einen Beutel für die Infusion vorbereiten, die bzw. der mit 30 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung gefüllt ist.
Schritt 3	Die Verdünnung soll sofort nach der Rekonstitution erfolgen (entsprechend Schritt 1). Unter aseptischen Kautelen das gesamte Volumen der rekonstituierten Lösung aus der AKYNZEO-Durchstechflasche entnehmen und für die Infusion in die Durchstechflasche bzw. in den Beutel mit 30 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung überführen, sodass sich ein Gesamtvolumen von 50 ml ergibt.

Schritt 4	Durchstechflasche oder Beutel vorsichtig umdrehen, bis sich der Inhalt vollständig gelöst hat.
Schritt 5	Vor der Anwendung ist die fertige verdünnte Lösung auf Schwebeteilchen und Verfärbung zu überprüfen. Die Durchstechflasche oder der Beutel müssen entsorgt werden, wenn Schwebeteilchen und/oder eine Verfärbung zu sehen sind.

Die rekonstituierte und verdünnte fertige Lösung ist für 24 Stunden bei 25 °C stabil.

Parenteral angewendete Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbung überprüft werden, sofern die Lösung und das Behältnis dies erlauben.

Das Aussehen der rekonstituierten Lösung gleicht dem Aussehen des Verdünnungsmittels.

Etwaige Lösungsreste und Abfallmaterial sind zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Arzneimittel darf nicht mit Lösungen rekonstituiert oder gemischt werden, deren physikalische und chemische Kompatibilität nicht bestätigt worden ist (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation).

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fosnetupitant/Palonosetron

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Akynzeo und wofür wird es angewendet?
2. Wie sollten Sie beachten, bevor Akynzeo bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Akynzeo angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird Akynzeo aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Akynzeo und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Akynzeo?**

Akynzeo enthält zwei Arzneimittel („Wirkstoffe“) namens:

- Fosnetupitant
- Palonosetron.

##### **Wofür wird Akynzeo angewendet?**

Akynzeo wird bei erwachsenen Krebspatienten zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen angewendet, die im Zusammenhang mit einer als „Chemotherapie“ bezeichneten Krebsbehandlung auftreten.

##### **Wie wirkt Akynzeo?**

Bei der Chemotherapie angewendete Arzneimittel können bewirken, dass im Körper die Substanzen Serotonin und Substanz P freigesetzt werden. Dadurch wird das Brechzentrum im Gehirn angeregt, so dass es bei Ihnen zu Übelkeit bzw. Erbrechen kommt. Die Wirkstoffe in Akynzeo binden an diejenigen Rezeptoren im Nervensystem, über die Serotonin und Substanz P wirken: Fosnetupitant, das in Ihrem Körper zu Netupitant (ein NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist) umgewandelt wird, blockiert die Rezeptoren für Substanz P, und Palonosetron (ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist) blockiert bestimmte Rezeptoren für Serotonin. Durch die so erzielte Blockade der Wirkungen von Substanz P und Serotonin beugen diese Wirkstoffe der Anregung des Brechzentrums und damit dem Entstehen von Übelkeit und Erbrechen vor.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Akynzeo bei Ihnen angewendet wird?**

##### **Akynzeo darf nicht bei Ihnen angewendet werden, wenn:**

- Sie allergisch gegen Fosnetupitant, Netupitant oder Palonosetron oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

- Sie schwanger sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Akynzeo bei Ihnen angewendet wird, wenn:

- Sie an Leberfunktionsstörungen leiden
- Sie einen Darmverschluss haben oder in der Vergangenheit unter Verstopfung gelitten haben
- bei Ihnen selbst oder einem nahen Verwandten jemals eine bestimmte Veränderung des Herzrhythmus, die als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird, vorgelegen hat
- Sie an sonstigen Herzerkrankungen leiden
- Ihnen bekannt ist, dass die Konzentrationen bestimmter Mineralstoffe in Ihrem Blut, z. B. von Kalium und Magnesium, von der Norm abweichen, und dies nicht behoben wurde.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Akynzeo mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Kinder und Jugendliche**

Akynzeo sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Einnahme von Akynzeo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal dann informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel gegen Depressionen oder Angststörungen, so genannte SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) - z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram oder Escitalopram
- Arzneimittel gegen Depressionen oder Angststörungen, so genannte SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) - z. B. Venlafaxin oder Duloxetin.

Sie müssen Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal auch informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden, denn Ihr Arzt muss dann ggf. die Dosierung dieser anderen Arzneimittel ändern:

- Arzneimittel, die Herzrhythmusstörungen hervorrufen könnten, wie z. B. Amiodaron, Nicardipin, Chinidin, Moxifloxacin, Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Thioridazin oder Domperidon
- Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin
- bestimmte Chemotherapeutika - z. B. Docetaxel oder Etoposid
- Erythromycin - zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Midazolam - ein Beruhigungsmittel zur Behandlung von Angstzuständen
- Dexamethason - kann zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden
- Ketoconazol - zur Behandlung des Cushing-Syndroms
- Rifampicin - zur Behandlung von Tuberkulose (Tbc) und anderen Infektionen

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Akynzeo mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Akynzeo darf nicht bei Ihnen angewendet werden, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die nicht verhütet.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Akynzeo bei Ihnen angewendet wird, denn es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach der Anwendung von Akynzeo können Sie sich benommen/schwindlig oder müde fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Akynzeo enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 24,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,22 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält die fertige Lösung etwa 202 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 10,1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie wird Akynzeo angewendet?**

Die empfohlene Dosis Akynzeo ist eine Durchstechflasche an Tag 1 Ihrer Chemotherapie (jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant und 0,25 mg Palonosetron).

- Das Konzentrat wird vor der Anwendung verdünnt.
- Akynzeo wird Ihnen von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft gegeben.
- Akynzeo wird Ihnen als Infusion in eine Vene (intravenöse Infusion) gegeben und zwar etwa 30 Minuten, bevor Ihre Behandlung mit der Chemotherapie beginnt.

Ihr Arzt wird Sie bitten, andere Arzneimittel wie z. B. ein Corticosteroid (wie Dexamethason) zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen einzunehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wenn Sie Akynzeo nicht mehr erhalten**

Akynzeo wird zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie gegeben. Wenn Sie Akynzeo nicht erhalten möchten, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Wenn Sie beschließen, dass Akynzeo (oder ein vergleichbares Arzneimittel) bei Ihnen nicht angewendet werden soll, ruft die Chemotherapie bei Ihnen wahrscheinlich Übelkeit und Erbrechen hervor.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Brechen Sie die Anwendung von Akynzeo sofort ab und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie die folgende schwerwiegende Nebenwirkung bemerken – Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Behandlung:

#### **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen)

- schwere allergische Reaktion – zu den Anzeichen gehören Nesselausschlag, Hautausschlag, Juckreiz, Atem- oder Schluckbeschwerden, Anschwellen des Mundes, des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens und in manchen Fällen ein Blutdruckabfall.

### **Weitere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

#### **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Verstopfung
- Müdigkeitsgefühl

#### **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Haarausfall
- Energiemangel (Schwächegefühl)
- verminderter Appetit
- Blutdruckanstieg
- quaddelförmiger, juckender Hautausschlag (Nesselausschlag)
- Herzmuskelerkrankung (Kardiomyopathie)
- Schwindel (Vertigo), Benommenheit/Schwindelgefühl oder Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Magen-Darm-Probleme wie Bauchbeschwerden, Geblätsein, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Schluckauf, Blähungen oder Durchfall
- hohe Spiegel bestimmter Enzyme im Blut, darunter alkalische Phosphatase und Lebertransaminasen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel der Substanz Kreatinin - ein Maß für die Nierenfunktion (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- im EKG (Elektrokardiogramm) festgestellte Auffälligkeiten (so genannte „QT- und PR-Intervall-Verlängerung“, „Überleitungsstörung“, „Tachykardie“ und „atrioventrikulärer Block 1. Grades“)
- niedrige Werte der „neutrophilen Granulozyten“ - einer an der Infektabwehr beteiligten Art weißer Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Werte der weißen Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt).

#### **Selten** (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Wärmegefühl, Rötung des Gesichts oder anderer Hautbereiche (Hitzegefühl)
- juckender Hautausschlag
- Benommenheit
- Schlafstörungen
- Ohrgeräusche
- Erbrechen
- Blutdruckabfall
- Schmerzen im Brustkorb (nicht auf das Herz zurückzuführen)
- Taubheitsgefühl, verschwommenes Sehen
- plötzlicher Nervenzusammenbruch, Stimmungsänderung
- Blaseninfektion und -entzündung (Zystitis)
- Hämorrhoiden
- Bindehautentzündung (eine Form der Augenentzündung)
- niedriger Kaliumspiegel (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- Veränderungen (oder Störungen) des Herzrhythmus
- Herzklappenfehler (Mitralklappeninsuffizienz)
- belegte Zunge, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit, Aufstoßen, ungewöhnlicher Nachgeschmack nach Einnahme des Arzneimittels
- verminderte Blutversorgung des Herzmuskels (Myokardischämie)



- hohe Spiegel der Substanz Kreatinphosphokinase/Kreatinphosphokinase vom MB-Typ - Hinweis auf eine plötzlich eingetretene Verminderung der Blutversorgung des Herzmuskels (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel der Substanz Troponin - Hinweis auf eine Funktionsstörung des Herzmuskels (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Spiegel des gelben Blutfarbstoffs Bilirubin - Hinweis auf eine Leberfunktionsstörung (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Myoglobinwerte – die auf Muskelschädigungen hindeuten (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Harnstoffwerte im Blut – die auf eine Nierenfunktionsstörung hindeuten (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- hohe Werte der „Lymphozyten“ – einer an der Bekämpfung von Erkrankungen beteiligten Art weißer Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- niedrige Werte der weißen Blutkörperchen (dies wird durch Blutuntersuchungen festgestellt)
- Auffälligkeiten im EKG (Elektrokardiogramm) (diese werden als „ST-Streckensenkung“, „abnormale ST-T-Strecke“, „Links-/Rechtsschenkelblock“ und „atrioventrikulärer Block 2. Grades“ bezeichnet).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie wird Akynzeo aufbewahrt?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C lagern.
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die Zeit von der Verdünnung bis zum Beginn der Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten. Die zubereitete Lösung und die gebrauchsfertige verdünnte Lösung sind nicht über 25 °C aufzubewahren.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Akynzeo enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Fosnetupitant und Palonosetron. Jede Durchstechflasche enthält 235 mg Fosnetupitant und 0,25 mg Palonosetron.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.) (E386), Natriumhydroxid (E524), Salzsäure 10 % (E507) (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser. Dieses Arzneimittel enthält Natrium, siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen.

#### **Wie Akynzeo aussieht und Inhalt der Packung**

Akynzeo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine sterile, klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung und wird in einer Packung mit einer 20-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Gummistopfen und Aluminiumschnappdeckel angeboten. Jede Durchstechflasche enthält eine Dosis.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

**Lietuva**

PharmaSwiss

Tél: +370 5 279 07 62

**България**

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

**Luxembourg/Luxemburg**

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32

**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

**Malte**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

**Deutschland**

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

**Nederland**

Vifor Pharma

Tel: +31(0)88 8484300

**Eesti**

PharmaSwiss

Tel: +372 6827 400

**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**

Vifor Pharma España, S.L.

Tel: +34 902 121 111

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

**France**

Vifor France

Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

**Portugal**

OM Pharma

Tel: +351 21 470 85 00

**Hrvatska**

PharmaSwiss

Tel: +385 1 6311 833

**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**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Verdünnung von AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

**Zubereitung von Akynzeo**

Schritt 1	Unter aseptischen Kautelen eine Durchstechflasche oder einen Beutel für die Infusion vorbereiten, die bzw. der mit 30 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung gefüllt ist.
Schritt 2	Unter aseptischen Kautelen das gesamte Volumen des Konzentrats aus der AKYNZEO-Durchstechflasche entnehmen und für die Infusion in die Durchstechflasche bzw. in den Beutel mit 30 ml 5 % Glucose Injektion oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung überführen, sodass sich ein Gesamtvolumen von 50 ml ergibt.
Schritt 3	Vor der Anwendung ist die fertige verdünnte Lösung auf Schwebeteilchen und Verfärbung zu überprüfen. Die Durchstechflasche oder der Beutel müssen entsorgt werden, wenn Schwebeteilchen und/oder eine Verfärbung zu sehen sind.

Die verdünnte fertige Lösung ist für 24 Stunden bei 25 °C stabil

Parenteral angewendete Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbung überprüft werden, sofern die Lösung und das Behältnis dies erlauben.

Das Aussehen der verdünnten Lösung gleicht dem Aussehen des Verdünnungsmittels.

Etwaige Lösungsreste und Abfallmaterial sind zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Arzneimittel darf nicht mit Lösungen verdünnt oder gemischt werden, deren physikalische und chemische Kompatibilität nicht bestätigt worden ist (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation).