

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hard kapsel inneholder 300 mg netupitant og palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,5 mg palonosetron.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 hard kapsel inneholder 7 mg sorbitol og 20 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Opak gelatinkapsel størrelse "0" (lengde 21,7 mm) med hvit kapselbunn og karamellfarget kapseltopp påtrykt "HE1" på kapselbunnen. Den harde kapselen er fylt med tre tabletter og en myk kapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akynzeo er indisert til voksne til:

- Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen cisplatinbasert kjemoterapi mot kreft.
- Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Én 300 mg/0,5 mg kapsel skal gis ca. én time før oppstart av hver kjemoterapisyklus.

Den anbefalte orale deksametasondosen bør reduseres ca. 50 % ved samtidig bruk av netupitant/palonosetron kapsler (se pkt. 4.5 og administrasjonsplan for kliniske studier i pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av dette legemidlet hos pasienter over 75 år, på grunn av virkestoffenes lange halveringstid og begrenset erfaring i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett til sterkt nedsatt nyrefunksjon. Nyreutskillelse av netupitant er ubetydelig. Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron økte med ca. 28 % ved sterkt nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til palonosetron og netupitant har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom som krever hemodialyse, og det finnes ingen tilgjengelige

data vedrørende effekt eller sikkerhet av netupitant/palonosetron kapsler hos disse pasientene. Bruk hos disse pasientene bør derfor unngås.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5-8). Det foreligger begrensede data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår ≥ 9). Da bruk hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon kan være forbundet med økt netupitanteksponering, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Akynzeo kapsler i den pediatrike populasjonen har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Den harde kapselen skal svelges hel.
Den kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstoppelse

Da palonosetron kan øke tykktarmens passasjetid, bør pasienter med anamnese med forstoppelse eller tegn på subakutt intestinal obstruksjon overvåkes etter administrering (se pkt. 4.8).

Serotonergt syndrom

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-antagonister alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) og serotoninnoradrenalinreopptakshemmere (SNRIs)). Egnede observasjon av pasienter for serotonergt syndromliknende symptomer anbefales (se pkt. 4.8).

QT-forlengelse

En EKG-studie ble gjennomført med voksne, mannlige og kvinnelige, friske forsøkspersoner hvor oral netupitant 200 eller 600 mg ble gitt i kombinasjon med oral palonosetron, henholdsvis 0,5 eller 1,5 mg. Studien viste ingen klinisk relevant påvirkning av EKG-parametere: høyeste punkttestimat for placebo og baseline korrigert QTc-tid var 7,0 msek (ensidig øvre 95 % konfidensgrense 8,8 msek), observert 16 timer etter administrering av supratherapeutiske doser (600 mg netupitant og 1,5 mg palonosetron). Øvre 95 % konfidensgrense for punkttestimat for placebo og baseline korrigert QTc-tid var konstant innenfor 10 msek ved alle tidspunkter inntil 2 dager etter administrering av studielegemiddel.

Siden netupitant/palonosetron kapsler inneholder en 5-HT₃-reseptorantagonist, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig bruk med legemidler som øker QT-tiden og hos pasienter som har eller har risiko for å utvikle forlengelse av QT-tiden. Dette omfatter pasienter med personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser, stuvningssvikt, bradyarytmi eller ledningsforstyrrelser og pasienter som bruker antiarytmika eller andre legemidler som medfører QT-

forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før behandling.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon da det foreligger begrensede data for disse pasientene.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får oralt administrerte virkestoffer som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og med et smalt terapeutisk område (se pkt. 4.5).

Kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4

Netupitant er en moderat CYP3A4-hemmer og kan øke eksponeringen for kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4, f.eks. docetaxel (se pkt. 4.5). Pasienter bør derfor overvåkes for økt toksisitet av kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4, inkludert irinotekan. Videre kan netupitant også påvirke effekten av kjemoterapeutika som trenger aktivering ved CYP3A4-metabolisme.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 7 mg sorbitol i hver harde kapsel.

Dette legemidlet inneholder også 20 mg sukrose i hver kapsel. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Det kan også inneholde spor av lecitin som kommer fra soya. Pasienter med kjent overfølsomhet overfor peanøtter eller soya bør derfor overvåkes nøye for tegn på en allergisk reaksjon (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når netupitant/palonosetron kapsler brukes samtidig med en annen CYP3A4-hemmer, kan netupitants plasmakonsentrasjon øke. Når dette legemidlet brukes samtidig med legemidler som induserer CYP3A4-aktivitet, kan netupitants plasmakonsentrasjon reduseres, og dette kan medføre redusert effekt. Dette legemidlet kan øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP3A4.

Hos mennesker elimineres netupitant hovedsakelig ved levermetabolisme mediert av CYP3A4, med marginal nyreutskillelse. Ved en dose på 300 mg hos mennesker, er netupitant et substrat og en moderat hemmer av CYP3A4. Palonosetron elimineres fra kroppen ved både nyreutskillelse og metabolismeveier mediert av flere CYP-enzymmer. Palonosetron metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6, med mindre bidrag fra CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymmer. Basert på *in vitro*-studier verken hemmer eller induserer palonosetron cytokrom P450-isoenzymmer ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Interaksjon mellom oral netupitant og oral palonosetron:

Det er ikke observert klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom oral netupitant og oral palonosetron.

Interaksjon med CYP3A4-substrater:

Deksametason

Samtidig administrering av en enkeltdose på 300 mg netupitant og et deksametasonregime (20 mg på dag 1, etterfulgt av 8 mg to ganger daglig fra dag 2 til dag 4) økte eksponeringen for deksametason signifikant på en tids- og doseavhengig måte. AUC₀₋₂₄ (dag 1), AUC₂₄₋₃₆ (dag 2) og AUC₈₄₋₁₀₈ og

AUC_{84-∞} (dag 4) for deksametason økte 2,4 ganger ved samtidig bruk av 300 mg netupitant. Den farmakokinetiske profilen til netupitant var uendret ved administrering i kombinasjon med deksametason.

Oral deksametasondose bør derfor reduseres ca. 50 % ved samtidig bruk av netupitant/palonosetron kapsler (se pkt. 4.2).

Kjemoterapeutika (docetaxel, etoposid, cyklofosamid)

Eksposering for docetaxel og etoposid økte henholdsvis 37 % og 21 % ved samtidig bruk av netupitant/palonosetron kapsler. Det ble ikke sett noen entydig effekt med cyklofosamid ved samtidig bruk av netupitant.

Orale antikonseptiva

Netupitant/palonosetron kapsler, gitt sammen med en oral enkeltdose på 60 µg etinyløstradiol og 300 µg levonorgestrel, hadde ingen signifikant effekt på AUC for etinyløstradiol og økte AUC for levonorgestrel 1,4 ganger. Klinisk påvirkning av effekten av hormonelle antikonseptiva er lite sannsynlig. Det ble ikke observert relevante endringer av farmakokinetikken til netupitant og palonosetron.

Erytromycin og midazolam

Eksposering for erytromycin og midazolam økte henholdsvis ca. 1,3 og 2,4 ganger, når hver av dem ble gitt sammen med netupitant. Disse effektene ble ikke ansett som klinisk relevante. Den farmakokinetiske profilen til netupitant var uendret ved samtidig bruk av midazolam eller erytromycin. Mulige effekter av økt plasmakonsentrasjon av midazolam eller andre benzodiazepiner som metaboliseres av CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør vurderes ved samtidig bruk av disse virkestoffene og netupitant/palonosetron kapsler.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIs og SNRIs)

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom etter samtidig bruk av 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRIs, som fluoksetin, paroksetin, sertraline, fluvoksamin, citalopram og escitalopram, og SNRIs, som venlafaksin og duloksetin) (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til Akynzeo

Netupitant metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, og samtidig bruk av legemidler som hemmer eller inducerer CYP3A4-aktivitet kan derfor påvirke plasmakonsentrasjonen av netupitant. Følgelig bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) foretas med forsiktighet og samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) unngås. Dette legemidlet bør også brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får oralt administrerte virkestoffer med et smalt terapeutisk område som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin.

Effekt av ketokonazol og rifampicin

Bruk av CYP3A4-hemmeren ketokonazol sammen med netupitant/palonosetron kapsler økte AUC for netupitant 1,8 ganger og C_{max} 1,3 ganger sammenlignet med bruk av kun netupitant/palonosetron kapsler. Samtidig bruk av ketokonazol påvirket ikke farmakokinetikken til palonosetron.

Bruk av CYP3A4-induktoren rifampicin sammen med Akynzeo reduserte AUC for netupitant 5,2 ganger og C_{max} 2,6 ganger. Samtidig bruk av rifampicin påvirket ikke farmakokinetikken til palonosetron. Følgelig bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) foretas med forsiktighet og samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) unngås.

Andre interaksjoner

Det er lite sannsynlig at netupitant/palonosetron kapsler vil interagere med legemidler som er P-gp-substrater. Netupitant er ikke et substrat for P-gp. Da netupitant ble gitt på dag 8 av et 12-dagersregime med digoksin, ble det ikke observert endringer i digoksins farmakokinetikk.

Hemming av efflukstransportør BCRP og glukuronideringsisozym UGT2B7 forårsaket av netupitant og dets metabolitter er lite sannsynlig og, dersom det oppstår, av liten klinisk relevans.

In vitro-data viser at netupitant hemmer UGT2B7, omfanget av en slik effekt ved klinisk bruk har ikke blitt fastslått. Forsiktighet anbefales når netupitant kombineres med et oralt substrat for dette enzymet (f.eks. zidovudin, valproinsyre, morfin).

In vitro-data indikerer at netupitant hemmer efflukstransportør BCRP. Klinisk relevans av denne effekten har ikke blitt fastslått.

In vitro-data viser at netupitant er en P-gp-hemmer. I en studie gjennomført med friske forsøkspersoner påvirket ikke netupitant eksponeringen for digoksin, et P-gp-substrat, men det økte dets C_{max} 1,09 ganger [90 % KI 0,9-1,31]. Det utelukkes ikke at denne effekten kan være mer uttalt, og dermed klinisk relevant, hos kreftpasienter, særlig de med unormal nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales derfor når netupitant kombineres med digoksin eller med andre P-gp-substrater, som dabigatran og kolkisin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner skal ikke være gravide eller bli gravide mens de behandles med netupitant/palonosetron kapsler. Det bør tas en graviditetstest hos alle premenopausale kvinner før behandling. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og opptil én måned etter behandling med dette legemidlet.

Graviditet

Netupitant

Det er ingen data på bruk av netupitant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert teratogen effekt hos kanin, uten sikkerhetsmargin (se pkt. 5.3).

Palonosetron

Det er ingen data på bruk av palonosetron hos gravide kvinner. Dyredata indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av palonosetron med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Netupitant/palonosetron kapsler er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om palonosetron eller netupitant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Netupitant/palonosetron kapsler skal ikke brukes ved amming. Amming bør opphøre under behandling med dette legemidlet og i 1 måned etter siste dose.

Fertilitet

Netupitant

Ingen effekt på fertilitet er observert i dyrestudier.

Palonosetron

Nedbrytning av seminiferøst epitel er observert i en rottestudie (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Netupitant/palonosetron kapsler har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden det kan utløse svimmelhet, søvnlighet eller fatigue, bør pasienter gis råd om ikke å kjøre eller bruke maskiner dersom slike symptomer oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vanlige bivirkninger rapportert med netupitant/palonosetron kapsler var hodepine (3,6 %), forstoppelse (3,0 %) og fatigue (1,2 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter MedDRA organklassesystem og frekvens.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>			Cystitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Nøytropeni	Leukopeni
		Leukocytose	Lymfocytose
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Redusert appetitt	Hypokalemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Søvnløshet	Akutt psykose
			Endret humør
			Søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet	Hypestesi
			Søvnhighet
<i>Øyesykdommer</i>			Konjunktivitt
			Tåkesyn
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hjertesykdommer</i>		Atrioventrikulær-blokk av første grad	Arytmi
		Kardiomyopati	Atrioventrikulærblokk av andre grad
		Ledningsforstyrrelser	Grenblokk, venstresidig
		Takykardi	Grenblokk, høyresidig
			Mitralinsuffisiens
			Myokardiskemi
			Ventrikulære ekstrasystoler
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon	Rødming
			Hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hikke	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse	Abdominal distensjon	Munntørhet
		Abdominal-smerter	Dysfagi
		Diaré	Eruktasjon
		Dyspepsi	Hemoroider
		Flatulens	Belegg på tungen
		Kvalme	Oppkast
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Alopesi	Erytem
		Urtikaria	Kløe
			Utslett
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Ryggsmerter
			Smerter i ekstremiteter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue	Asteni	Varmefølelse
			Ikke-kardiale brystmerter
			Smaksforstyrrelser
<i>Undersøkelser</i>		Økte lever-transaminaser	Økt bilirubin i blod

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
		Økt alkalisk fosfatase i blod	Økt kreatinkinase i blod
		Økt kreatinin i blod	Økt kreatinkinase MB i blod
		QT-forlengelse i elektrokardiogram	Økt urea i blod
			ST-segmentreduksjon i elektrokardiogram
			Unormalt ST-T-segment i elektrokardiogram
			Økt myoglobin i blod
			Økt nøytrofiltall
			Økt troponin

Data etter markedsføring indikerer at bivirkningsprofilen generelt er tilsvarende den som ble sett i kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Netupitant:

Ingen vanlige bivirkninger kan tilskrives netupitant, den nye komponenten i den faste kombinasjonen.

Palonosetron

Tilfeller av forstoppelse med fekal impaksjon som krever sykehusinnleggelse, er rapportert i forbindelse med palonosetron 0,75 mg.

I tillegg er hovne øyne, dyspné og myalgi som bivirkninger rapportert med oral palonosetron, men ikke observert under utviklingen av dette legemidlet. Alle disse reaksjonene var mindre vanlige.

Svært sjeldne tilfeller av anafylaksi, anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner og sjokk er rapportert ved bruk av intravenøs palonosetron etter markedsføring. Tegn kan omfatte elveblest, kløe, angioødem, lavt blodtrykk, tetthet i svelget, tetthet i brystet, dyspné, tap av bevissthet.

Det har også vært rapporter om serotonergt syndrom. Tegn kan omfatte skjelving, uro, svetting, myoklone bevegelser, hypertoni og feber.

Netupitant og palonosetron kombinasjonskapsel:

Dette legemidlet kan inneholde spor av lecitin som kommer fra soya. Pasienter med kjent overfølsomhet overfor peanøtter eller soya bør derfor overvåkes nøye for tegn på en allergisk reaksjon. Tegn kan omfatte elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelse i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg og noen ganger blodtrykksfall.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Basert på erfaring med friske forsøkspersoner eksponert for oral netupitant 600 mg i kombinasjon med palonosetron 1,50 mg, er mulige akutte symptomer på overdosering hodepine, svimmelhet,

forstoppelse, angst, palpitasjoner, euforisk humør og smerter i bena. Ved en overdosering skal legemidlet seponeres og generell symptomatisk behandling og overvåking iverksettes. På grunn av den antiemetiske effekten til netupitant og palonosetron, vil legemiddelindusert emese ikke være effektivt. Dialysestudier har ikke blitt utført. På grunn av det store distribusjonsvolumet til palonosetron og netupitant, er det imidlertid lite sannsynlig at dialyse vil være en effektiv behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5-HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA55

Virkningsmekanisme

Netupitant er en selektiv human substans P/nevrokinin 1 (NK₁)-reseptorantagonist. Palonosetron er en 5-HT₃-reseptorantagonist med sterk bindingsaffinitet til denne reseptoren og liten eller ingen affinitet til andre reseptorer. Kjemoterapeutika medfører kvalme og oppkast ved å stimulere frisetting av serotonin fra enterokromaffine celler i tynntarmen. Serotonin aktiverer deretter 5-HT₃-reseptorer på vagale afferenter som aktiverer oppkastrefleksen. Forsinket emese har blitt forbundet med aktivering av takykiningruppens nevrokinin 1 (NK₁)-reseptorer (svært utbredt i sentral- og perifernervesystemet) forårsaket av substans P. Det er vist i *in vitro*- og *in vivo*-studier at netupitant hemmer substans P-medierte responser.

Det ble vist at netupitant passerer blod-hjernebarrieren med en NK₁-reseptorbindingsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % og 76,0 % i striatum henholdsvis 6, 24, 48, 72 og 96 timer etter administrering av 300 mg netupitant.

Klinisk effekt og sikkerhet

Oral administrering av Akynzeo i kombinasjon med deksametason er vist å forebygge akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi mot kreft i to separate avgjørende studier.

Høyemetogen kjemoterapi (HEC)-studie

I en multisenter, randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, kontrollert klinisk studie med 694 pasienter, ble effekt og sikkerhet av enkeltdoser av oral netupitant i kombinasjon med oral palonosetron sammenlignet med en oral enkeltdose av palonosetron hos kreftpasienter som fikk et kjemoterapiregime som inneholdt cisplatin (mediandose = 75 mg/m²). Effekten av Akynzeo ble vurdert hos 135 pasienter som fikk en oral enkeltdose (netupitant 300 mg og palonosetron 0,5 mg) og 136 pasienter som kun fikk oral palonosetron 0,5 mg.

Behandlingsregimer for gruppene med Akynzeo og palonosetron 0,5 mg er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2: Oralt antiemetikabehandlingsregime — HEC-studie

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Deksametason 12 mg	Deksametason 8 mg én gang daglig
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametason 20 mg	Deksametason 8 mg to ganger daglig

Det primære effektendepunktet var komplett respons (CR)-andel (definert som ingen emeseepisoder, ingen nødmedisin) innen 120 timer (samlet fase) etter oppstart av høyemetogen kjemoterapibehandling.

Et sammendrag av de viktigste resultatene fra denne studien er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Andel av pasienter som fikk cisplatin kjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase

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

[‡]Akutt fase: 0 til 24 timer etter cisplatinbehandling.

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer etter cisplatinbehandling.

[§]Samlet: 0 til 120 timer etter cisplatinbehandling.

Moderat emetogen kjemoterapi (MEC)-studie

I en multisenter, randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, overlegenhetsstudie med aktiv kontroll ble effekt og sikkerhet av en oral enkeltdose av Akynzeo sammenlignet med en oral enkeltdose av palonosetron 0,5 mg hos kreftpasienter satt opp til første syklus med et antracyklin- og cyklofosfamidregime for behandling av en solid, malign svulst. Ved tidspunktet for studien ble antracyklin-cyklofosfamidholdige kjemoterapiregimer ansett som moderat emetogene. Nylige retningslinjer har oppdatert slike regimer til høyemetogene. Alle pasienter fikk en oral enkeltdose av deksametason.

Tabell 4: Oralt antiemetikabehandlingsregime – MEC-studie

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo, netupitant 300 mg palonosetron 0,5 mg Deksametason 12 mg	Ingen antiemetikabehandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametason 20 mg	Ingen antiemetikabehandling

Etter å ha fullført syklus 1, kunne pasientene velge å delta i en forlengelse med flere sykluser, hvor de fikk samme behandling som tildelt i syklus 1. Det var ingen forhåndsdefinert grense for antall gjentatte påfølgende sykluser for den enkelte pasient. Totalt 1450 pasienter (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) fikk studiemedisin. Av disse fullførte 1438 pasienter (98,8 %) syklus 1 og 1286 pasienter (88,4 %) fortsatte behandlingen i forlengelsen med flere sykluser. Totalt 907 pasienter (62,3 %) fullførte forlengelsen med flere sykluser opp til maksimalt åtte behandlingssykluser. Totalt 724 pasienter (99,9 %) ble behandlet med cyklofosfamid. Alle pasienter ble i tillegg behandlet med enten doksorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primære effektendepunktet var CR-andel i forsinket fase, 25-120 timer etter oppstart av kjemoterapibehandling.

Et sammendrag av de viktigste resultatene fra denne studien er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 5: Andel av pasienter som fikk antracyklin- og cyklofosfamidkjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase – syklus 1

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

* p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifisert etter aldersgruppe og region.

[‡]Akutt fase: 0 til 24 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

[§]Samlet: 0 til 120 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

Pasienter fortsatte i forlengelsen med flere sykluser med opp til 7 ekstra sykluser med kjemoterapi. Antiemetisk effekt av Akynzeo vedvarte gjennom gjentatte sykluser hos pasientene som fortsatte i hver av de påfølgende syklusene.

Betydningen av kvalme og oppkast for pasienters dagligliv ble vurdert ved hjelp av "Functional Living Index-Emesis" (FLIE). Andelen av pasienter med totalt sett ingen betydning for dagligliv var 6,3 % høyere (p-verdi =0,005) i Akynzeogruppen (78,5 %) enn i palonosetrongruppen (72,1 %).

Studie av sikkerhet ved flere sykluser hos pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi eller moderat emetogen kjemoterapi

I en separat studie ble totalt 413 pasienter som gjennomgikk første og gjentatte sykluser med kjemoterapi (inkludert regimer med karboplatin, cisplatin, oksaliplatin og doksorubicin), randomisert til å få Akynzeo (n=309) eller aprepitant og palonosetron (n=104). Sikkerhet og effekt vedvarte gjennom alle sykluser.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Akynzeo i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen cisplatinbasert og moderat emetogen kjemoterapi mot kreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Netupitant

Data vedrørende absolutt biotilgjengelighet av netupitant hos mennesker er ikke tilgjengelige. Basert på data fra to studier med intravenøs netupitant, anslås biotilgjengeligheten hos mennesker å være over 60 %.

I studier med orale enkeltdoser var netupitant målbart i plasma 15 minutter til 3 timer etter dosering. Plasmakonsentrasjonen fulgte en førsteordens absorpsjonsprosess og nådde C_{max} etter ca. 5 timer. Det var en supraproporsjonal økning i C_{max} - og AUC-parametre for doser fra 10 mg til 300 mg.

Hos 82 friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose av netupitant 300 mg, var maksimal plasmakonsentrasjon av netupitant (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (gjennomsnitt \pm SD), median tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var 5,25 timer, og AUC var 15032 ± 6858 timer.ng/ml. I en samleanalyse hadde kvinner høyere netupitantesponering enn menn, med 1,31 ganger økt C_{max} , 1,02 ganger økt AUC og 1,36 ganger økt halveringstid.

Netupitantes $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} økte henholdsvis 1,1 ganger og 1,2 ganger, etter et fettriikt måltid.

Palonosetron

Etter oral administrering absorberes palonosetron godt, og absolutt biotilgjengelighet når 97 %. Etter orale enkeltdoser med bufret oppløsning var maksimal palonosetronkonsentrasjon (C_{max}) og arealet under konsentrasjon-tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) doseproporsjonale i doseområdet 3,0 til 80 mikrog/kg hos friske forsøkspersoner.

Hos 36 friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose på 0,5 mg palonosetron, var maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gjennomsnitt \pm SD) og tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ timer. Hos kvinnelige forsøkspersoner (n=18) var gjennomsnittlig AUC 35 % høyere og gjennomsnittlig C_{max} 26 % høyere enn hos mannlige forsøkspersoner (n=18). Hos 12 kreftpasienter som fikk en oral enkeltdose av palonosetron 0,5 mg én time før kjemoterapi, var C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{max} var $5,1 \pm 5,9$ timer. AUC var 30 % høyere hos kreftpasienter enn hos friske forsøkspersoner. Et fettriikt måltid påvirket ikke C_{max} og AUC for oral palonosetron.

Distribusjon

Netupitant

Etter en oral 300 mg enkeltdose administrert til kreftpasienter, kunne netupitantes distribusjon beskrives ved en to-kompartimentmodell med en anslått median systemisk clearance på 20,5 l/t og et stort distribusjonsvolum i det sentrale kompartiment (486 l). Bindingen til humane plasmaproteiner av netupitant og dets to hovedmetabolitter, M1 og M3, er > 99 % ved konsentrasjoner fra 10 til 1500 ng/ml. Den tredje hovedmetabolitten, M2, er > 97 % bundet til plasmaproteiner.

Palonosetron

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

Biotransformasjon

Netupitant

Tre metabolitter er påvist i humant plasma ved orale doser av netupitant på 30 mg eller mer (desmetylderivatet, M1, N-oksidderivatet, M2, OH-metylderivatet, M3). *In vitro* metabolismestudier har indikert at CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C9, er involvert i netupitants metabolisme. Etter en oral enkeltdose av netupitant på 300 mg var gjennomsnittlig forhold av plasma netupitant/plasma radioaktivitet 0,13 til 0,49 over 96 timer etter dosering. Forholdene var tidsavhengige med verdier som falt gradvis fra 24 timer etter dosering, noe som indikerer at netupitant metaboliseres raskt. Gjennomsnittlig C_{max} var ca. 11 %, 47 % og 16 % av modersubstansens for henholdsvis M1, M2 og M3. M2 hadde lavest AUC i forhold til modersubstansen (14 %), mens AUC for M1 og M3 var henholdsvis 29 % og 33 % av modersubstansens. Metabolittene M1, M2 og M3 ble alle vist å være farmakologisk aktive i en farmakodynamisk dyremodell, hvor M3 var den mest potente og M2 den minst aktive.

Palonosetron

Palonosetron har flere eliminasjonsveier og ca. 50 % metaboliseres til to hovedmetabolitter: N-oksipalonosetron og 6-S-hydroksypalonosetron. Hver av disse metabolittene har mindre enn 1 % av palonosetrons 5-HT₃-reseptorantagonistaktivitet. *In vitro* metabolismestudier har indikert at CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 og CYP1A2, er involvert i palonosetrons metabolisme. Kliniske farmakokinetiske parametere er imidlertid ikke signifikant forskjellige hos de med langsom og rask metabolisme av CYP2D6-substrater.

Eliminasjon

Netupitant

Etter administrering av en enkeltdose av Akynzeo elimineres netupitant fra kroppen på en multieksponensiell måte, med en tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på 88 timer hos kreftpasienter.

Nyreclearance er ikke en signifikant eliminasjonsvei for netupitantrelaterte enheter. Gjennomsnittlig fraksjon av en oral dose av netupitant som utskilles uendret i urin er mindre enn 1 %, og totalt 3,95 % og 70,7 % av en radioaktiv dose ble gjenfunnet i henholdsvis urin og feces.

Ca. halvparten av radioaktivitet administrert oralt som [14C]-netupitant ble gjenfunnet i urin og feces innen 120 timer etter dosering. Eliminering via begge veier ble anslått å være fullført innen dag 29-30 etter dosering.

Palonosetron

Etter administrering av en oral enkeltdose på 0,75 mg [14C]-palonosetron til seks friske forsøkspersoner, ble 85 % til 93 % av total radioaktivitet utskilt i urin, og 5 % til 8 % ble eliminert i feces. Mengden av uendret palonosetron utskilt i urin representerte ca. 40 % av administrert dose. Hos friske forsøkspersoner som fikk palonosetron 0,5 mg kapsler, var terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) for palonosetron 37 ± 12 timer (gjennomsnitt \pm SD), og hos kreftpasienter var $t_{1/2}$ 48 ± 19 timer. Etter en enkeltdose på ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var totalclearance av palonosetron hos friske forsøkspersoner 160 ± 35 ml/t/kg (gjennomsnitt \pm SD) og nyreclearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/t/kg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Netupitant

Maksimal konsentrasjon og total eksponering for netupitant var økt hos forsøkspersoner med lett (n=8), moderat (n=8) og sterkt (n=2) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner, men det var uttalt individuell variasjon hos både forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Eksponering for netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner var 11 %, 28 % og 19 % høyere ved lett og 70 %, 88 % og 143 % høyere ved moderat nedsatt leverfunksjon. Basert på dette er dosejustering ikke

nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger begrensede data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-skår ≥ 9).

Palonosetron

Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke totalclearance av palonosetron signifikant sammenlignet med friske forsøkspersoner. Selv om terminal eliminasjonshalveringstid og gjennomsnittlig systemisk eksponering for palonosetron er økt hos forsøkspersoner med sterkt nedsatt leverfunksjon, krever ikke dette dosereduksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Netupitant

Det er ikke utført spesifikke studier for å undersøke netupitant hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I ADME-studien ble mindre enn 5 % av all netupitantrelatert substans utskilt i urin, og mindre enn 1 % av netupitantdosen ble eliminert uendret i urin. Eventuell akkumulering av netupitant eller metabolitter etter en enkeltdose vil derfor være ubetydelig. Videre viste en populasjonsfarmakokinetisk studie ingen korrelasjon mellom netupitants farmakokinetiske parametre og markører for nedsatt nyrefunksjon.

Palonosetron

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron var økt ca. 28 % hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon i forhold til friske forsøkspersoner. I en populasjonsfarmakokinetisk studie hadde pasienter med redusert kreatininclearance (CL_{KR}) også redusert palonosetronclearance, men denne reduksjonen vil ikke medføre signifikant endret palonosetroneksponering.

Akynzeo kan derfor gis uten dosejustering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Verken netupitant eller palonosetron har blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Palonosetron

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Prekliniske studier indikerer at palonosetron kun i svært høy konsentrasjon kan blokkere ionekanaler involvert ved ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialvarigheten. Nedbrytning av seminiferøst epitel var forbundet med palonosetron i en toksisitetstest ved gjentatt oral dosering i én måned hos rotter. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det foreligger kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende passasje av placenta (se pkt. 4.6). Palonosetron er ikke mutagent. Høye doser av palonosetron (hvor hver dose gir minst 15 ganger human terapeutisk eksponering) tilført daglig i to år medførte økt forekomst av leversvulster, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, binyremarg) og hudsvulster hos rotter, men ikke hos mus. Underliggende mekanismer er ikke helt kjente, men på grunn av de høye dosene som ble brukt og siden legemidlet skal gis som enkelt doser hos mennesker, anses ikke disse funnene å ha klinisk relevans.

Netupitant og kombinasjon med palonosetron

I prekliniske studier basert på studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Fosfolipidose (skummakrofager) er observert etter gjentatt dosering med netupitant hos rotter og hunder. Effektene var reversible eller delvis reversible etter restitueringsperioden. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Prekliniske studier indikerer at netupitant og dets metabolitter og kombinasjonen med palonosetron kun i svært høy konsentrasjon kan blokkere ionekanaler involvert ved ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialvarigheten. Dyrestudier av reproduksjonstoksisitet av netupitant indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, fødsel eller postnatal utvikling. En økt insidens av posisjonsavvik i lemmer og poter, sammenvokst brystben (sternebrae) og agenesi av aksessorisk lungelapp ble observert hos fostre etter daglig tilførsel av netupitantdoser på 10 mg/kg/døgn og høyere hos kaniner i organogeneseperioden. I en dosefinnende pilotstudie hos kaniner ble ganespalte, mikroftalmi og afaki observert hos fire fostre fra et kull i gruppen med 30 mg/kg/døgn. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent. Det foreligger ingen data fra dyrestudier med netupitant vedrørende passasje av placenta og laktasjon. Netupitant er ikke mutagent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hard kapsel, innhold:

Netupitant tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Sukroselaurylsyreestere
Povidon K-30
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannholdig silika
Natriumstearylfumarat
Magnesiumstearat

Palonosetron myk kapsel

Kapselinnhold

Glyserolmonokaprylkaproat (type I)
Glyserol
Polyglyseryloleat
Renset vann
Butylhydroksyanisol (E320)

Kapselskall

Gelatin
Glyserol
Sorbitol
1,4-sorbitan
Titandioksid (E171)

Hard kapsel, kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakkglasur (delvis forestret)
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/Alu blisterpakning.

Pakningsstørrelse på én hard kapsel eller 4 x 1 harde kapsler i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mai 2015

Dato for siste fornyelse: 9. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder fosnetupitankloridhydroklorid tilsvarende 235 mg fosnetupitant, som tilsvarer 197,5 mg netupitant, og palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,25 mg palonosetron.

Etter rekonstituering og fortynning inneholder 1 ml oppløsning 4,7 mg fosnetupitant, som tilsvarer 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 hetteglass inneholder ca. 24,8 mg natrium.

Dersom det rekonstitueres og fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder den ferdige oppløsningen ca. 202 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til offwhite amorft pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akynzeo er indisert til voksne til:

- Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen cisplatinbasert kjemoterapi mot kreft.
- Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med moderat emetogen kjemoterapi mot kreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 235 mg/0,25 mg (innholdet i ett pulverhetteglass, rekonstituert og fortynnet) gitt som en infusjon over 30 minutter, med oppstart ca. 30 minutter før oppstart av hver kjemoterapisyklus (se pkt. 6.6).

På slutten av infusjonen skal infusjonsslangen skylles med samme bæreropløsning for å sikre fullstendig administrasjon av legemidlet.

Den anbefalte orale deksametasondosen bør reduseres ca. 50 % ved samtidig bruk av fosnetupitant og palonosetronhydroklorid i kombinasjon (se pkt. 4.5 og administrasjonsplan for kliniske studier i pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av dette legemidlet hos pasienter over 75 år, på grunn av virkestoffenes lange halveringstid og begrenset erfaring i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett til sterkt nedsatt nyrefunksjon. Nyreutskillelse av netupitant er ubetydelig. Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron økte med ca. 28 % ved sterkt nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til palonosetron og netupitant har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom som krever hemodialyse, og det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende effekt eller sikkerhet av fosnetupitant og palonosetronhydroklorid i kombinasjon hos disse pasientene. Bruk hos disse pasientene bør derfor unngås.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5-8). Det foreligger begrensede data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-skår ≥ 9). Da bruk hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon kan være forbundet med økt netupitantesponering, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Akynzeo hos barn i alderen 1 måned til under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal administreres intravenøst. Intravenøs administrasjon skal fortrinnsvis foretas via en frittløpende intravenøs infusjon over 30 minutter (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstoppelse

Da palonosetron kan øke tykktarmens passasjetid, bør pasienter med anamnese med forstoppelse eller tegn på subakutt intestinal obstruksjon overvåkes etter administrering (se pkt. 4.8).

Serotonergt syndrom

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom ved bruk av 5-HT₃-antagonister alene eller i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) og serotoninnoradrenalinreopptakshemmere (SNRIs)). Egnede observasjon av pasienter for serotonergt syndromliknende symptomer anbefales (se pkt. 4.8).

QT-forlengelse

En EKG-studie ble gjennomført med friske voksne forsøkspersoner, kvinner og menn hvor oral netupitant 200 mg eller 600 mg ble gitt i kombinasjon med oral palonosetron, henholdsvis 0,5 mg eller 1,5 mg. Studien viste ingen klinisk relevant påvirkning av EKG-parametere: høyeste punkttestimat for placebo og baseline korrigert QTc-tid var 7,0 msek (ensidig øvre 95 % konfidensgrense 8,8 msek), observert 16 timer etter administrering av supratherapeutiske doser (600 mg netupitant og 1,5 mg palonosetron). Den øvre 95 % konfidensgrensen for punkttestimat for placebo og baseline korrigert QTc-tid var konstant innenfor 10 msek ved alle tidspunkter inntil 2 dager etter administrering av legemidlet i studien.

Siden netupitant og palonosetronhydroklorid i kombinasjon inneholder en 5-HT₃-reseptorantagonist, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig bruk med legemidler som øker QT-tiden og hos pasienter som har eller har risiko for å utvikle forlengelse av QT-tiden. Dette omfatter pasienter med personlig anamnese eller familieanamnese med QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser, stuvningssvikt, bradyarytmi eller ledningsforstyrrelser og pasienter som bruker antiarytmika eller andre legemidler som medfører QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser. Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før behandling.

Dette legemidlet bør ikke brukes til å forebygge kvalme og oppkast i dagene etter kjemoterapi dersom det ikke er forbundet med en ny administrering av kjemoterapi.

Det skal ikke brukes til å behandle kvalme og oppkast etter kjemoterapi.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon da det foreligger begrensede data for disse pasientene.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får oralt administrerte virkestoffer som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og med et smalt terapeutisk område (se pkt. 4.5).

Kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4

Netupitant er en moderat CYP3A4-hemmer og kan øke eksponeringen for kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4, f.eks. docetaxel (se pkt. 4.5). Pasienter bør derfor overvåkes for økt toksisitet av kjemoterapeutika som er substrater for CYP3A4, inkludert irinotekan. Videre kan netupitant også påvirke effekten av kjemoterapeutika som trenger aktivering ved CYP3A4-metabolisme.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder ca. 24,8 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,24 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dersom det rekonstitueres og fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder den ferdige oppløsningen ca. 202 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 10,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Når det administreres intravenøst omdannes fosnetupitant raskt til netupitant.

Interaksjoner med andre legemidler etter administrasjon av intravenøs fosnetupitant er sannsynlig med virkestoffer som interagerer med oral netupitant. Følgende informasjon kommer fra studier gjennomført med oral netupitant og studier gjennomført med intravenøs fosnetupitant.

Hos mennesker elimineres netupitant hovedsakelig ved levermetabolisme mediert av CYP3A4, med marginal nyreutskillelse. Ved en dose på 300 mg hos mennesker, er netupitant et substrat og en

moderat hemmer av CYP3A4. Palonosetron elimineres fra kroppen ved både nyreutskillelse og metabolismeveier mediert av flere CYP-enzymmer. Palonosetron metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6, med mindre bidrag fra CYP3A4- og CYP1A2-isoenzymmer. Basert på *in vitro*-studier verken hemmer eller induserer palonosetron cytokrom P450-isoenzymmer ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Interaksjon mellom oral netupitant og oral palonosetron

Det er ikke observert klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom oral netupitant og oral palonosetron.

Interaksjon med CYP3A4-substrater

Deksametason

Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 300 mg netupitant eller en intravenøs enkeltdose på 235 mg fosnetupitant og et deksametasonregime (20 mg på dag 1, etterfulgt av 8 mg to ganger daglig fra dag 2 til dag 4) økte eksponeringen for deksametason signifikant på en tids- og doseavhengig måte. AUC_{84-∞} (dag 4) for deksametason økte 2,4 ganger ved samtidig bruk av 300 mg netupitant eller 235 mg fosnetupitant. Den farmakokinetiske profilen til netupitant var uendret ved administrering i kombinasjon med deksametason.

Oral deksametasondose bør derfor reduseres ca. 50 % ved samtidig bruk av fosnetupitant og palonosetronhydroklorid i kombinasjon (se pkt. 4.2).

Kjemoterapeutika (docetaxel, etoposid, cyklofosfamid)

Eksponering for docetaxel og etoposid økte henholdsvis 37 % og 21 % ved samtidig bruk av netupitant/palonosetronkapsler. Det ble ikke sett noen entydig effekt med cyklofosfamid ved samtidig bruk av netupitant.

Orale antikonseptiva

Netupitant/palonosetronkapsler, sammen med en oral enkeltdose på 60 mikrog etinyløstradiol og 300 mikrog levonorgestrel, hadde ingen signifikant effekt på AUC for etinyløstradiol og økte AUC for levonorgestrel 1,4 ganger. Klinisk påvirkning av effekten av hormonelle antikonseptiva er lite sannsynlig. Det ble ikke observert relevante endringer av farmakokinetikken til netupitant og palonosetron.

Erytromycin og midazolam

Eksponering for erytromycin og midazolam økte henholdsvis ca. 1,3 og 2,4 ganger, når hver av dem ble gitt sammen med oral netupitant. Disse effektene ble ikke ansett som klinisk relevante. Den farmakokinetiske profilen til netupitant var uendret ved samtidig bruk av midazolam eller erytromycin. Mulige effekter av økt plasmakonsentrasjon av midazolam eller andre benzodiazepiner som metaboliseres av CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør vurderes ved samtidig bruk av disse virkestoffene og netupitant og palonosetronhydroklorid i kombinasjon.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIs og SNRIs)

Det har vært rapporter om serotonergt syndrom etter samtidig bruk av 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRIs, som fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram og escitalopram, og SNRIs, som venlafaksin og duloksetin) (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til Akynzeo

Netupitant metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, og samtidig bruk av legemidler som hemmer eller induserer CYP3A4-aktivitet kan derfor påvirke plasmakonsentrasjonen av netupitant. Følgelig bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) foretas med forsiktighet og samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) unngås. Dette legemidlet bør også brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får oralt administrerte virkestoffer med et smalt terapeutisk

område som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin.

Effekt av ketokonazol og rifampicin

Bruk av CYP3A4-hemmeren ketokonazol sammen med netupitant/palonosetronkapsler gitt oralt økte AUC for netupitant 1,8 ganger og C_{\max} 1,3 ganger sammenlignet med bruk av kun Akynzeo. Samtidig bruk av ketokonazol påvirket ikke farmakokinetikken til palonosetron.

Bruk av CYP3A4-induktoren rifampicin sammen med Akynzeo gitt oralt reduserte AUC for netupitant 5,2 ganger og C_{\max} 2,6 ganger. Samtidig bruk av rifampicin påvirket ikke farmakokinetikken til palonosetron. Følgelig bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) foretas med forsiktighet og samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) unngås.

Andre interaksjoner

Det er lite sannsynlig at fosnetupitant/palonosetron pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vil interagere med legemidler som er P-gp-substrater. Netupitant er ikke et substrat for P-gp. Da netupitant ble gitt på dag 8 av et 12-dagersregime med digoksin, ble det ikke observert endringer i digoksins farmakokinetikk.

Hemming av efflukstransportør BCRP og glukuronideringsisozym UGT2B7 forårsaket av netupitant og dets metabolitter er lite sannsynlig og, dersom det oppstår, av liten klinisk relevans.

In vitro-data viser at netupitant hemmer UGT2B7, omfanget av en slik effekt ved klinisk bruk har ikke blitt fastslått. Forsiktighet anbefales når netupitant kombineres med et oralt substrat for dette enzymet (f.eks. zidovudin, valproinsyre, morfin).

In vitro-data indikerer at netupitant hemmer efflukstransportør BCRP. Klinisk relevans av denne effekten har ikke blitt fastslått.

In vitro-data viser at netupitant er en P-gp-hemmer. I en studie gjennomført med friske forsøkspersoner påvirket ikke netupitant eksponeringen for digoksin, et P-gp-substrat, men det økte dets C_{\max} 1,09 ganger [90 % KI 0,9-1,31]. Det utelukkes ikke at denne effekten kan være mer uttalt, og dermed klinisk relevant, hos kreftpasienter, særlig de med unormal nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales derfor når netupitant kombineres med digoksin eller med andre P-gp-substrater, som dabigatran og kolkisin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Akynzeo inneholder en 5-HT₃-reseptorantagonist, palonosetron, som kan gi økt QT-forlengelse. Det bør derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som øker QT-tiden, inkludert men ikke begrenset til: levofloksacin, amitriptylin, alfulozin, azitromycin, arsentriskid (se pkt. 4.4).

Det bør også utvises forsiktighet ved samtidig bruk fosnetupitant/palonosetron og legemidler som induserer hypokalemi, som ampicillin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazider, eller bradykardi, som betablokkere, verapamil, diltiazem, digitalis, antiarytmika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke være gravide eller bli gravide mens de behandles med fosnetupitant/palonosetron pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det bør tas en graviditetstest hos alle premenopausale kvinner før behandling. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og opptil én måned etter behandling med dette legemidlet.

Graviditet

Fosnetupitant

Det er ingen data på bruk av fosnetupitant eller netupitant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert teratogen effekt hos kanin, uten sikkerhetsmargin (se pkt. 5.3).

Palonosetron

Det er ingen data på bruk av palonosetron hos gravide kvinner. Dyredata indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av palonosetron med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Akynzeo er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om palonosetron eller netupitant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Akynzeo skal ikke brukes ved amming. Amming bør opphøre under behandling med dette legemidlet og i 1 måned etter siste dose.

Fertilitet

Fosnetupitant

Ingen effekt på fertilitet er observert i dyrestudier.

Palonosetron

Nedbrytning av seminiferøst epitel er observert i en rottestudie (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Akynzeo har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden det kan utløse svimmelhet, søvnighet eller fatigue, bør pasienter gis råd om ikke å kjøre eller bruke maskiner dersom slike symptomer oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vanlige bivirkninger rapportert med Akynzeo var hodepine (3,6 %), forstoppelse (3,0 %) og fatigue (1,2 %). Ingen av disse hendelsene var alvorlige.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter MedDRA organklassesystem og frekvens.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>			Cystitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Nøytropeni	Leukopeni
		Leukocytose	Lymfocytose

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Redusert appetitt	Hypokalemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Søvnløshet	Akutt psykose
			Endret humør
			Søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet	Hypestesi
			Søvnløshet
<i>Øyesykdommer</i>			Konjunktivitt
			Tåkesyn
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hjertesykdommer</i>		Atrioventrikulær-blokk av første grad	Arytmi
		Kardiomyopati	Atrioventrikulærblokk av andre grad
		Ledningsforstyrrelser	Grenblokk, venstresidig
		Takykardi	Grenblokk, høyresidig
			Mitralinsuffisiens
			Myokardiskemi
			Ventrikulære ekstrasystoler
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon	Rødming
			Hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hikke	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse	Abdominal distensjon	Munntørhet
		Abdominal-smerter	Dysfagi
		Diaré	Eruktasjon
		Dyspepsi	Hemoroider
		Flatulens	Belegg på tungen
		Kvalme	Oppkast
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Alopesi	Erytem
		Urtikaria	Kløe
			Utslett
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Ryggsmerter
			Smerter i ekstremiteter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue	Asteni	Varmefølelse
			Ikke-kardiale brystmerter
			Smaksforstyrrelser
<i>Undersøkelser</i>		Økte lever-transaminaser	Økt bilirubin i blod
		Økt alkalisk fosfatase i blod	Økt kreatinkinase i blod
		Økt kreatinin i blod	Økt kreatinkinase MB i blod
		QT-forlengelse i elektrokardiogram	Økt urea i blod

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
			ST-segmentreduksjon i elektrokardiogram
			Unormalt ST-T-segment i elektrokardiogram
			Økt myoglobin i blod
			Økt nøytrofiltall
			Økt troponin

Data etter markedsføring indikerer at bivirkningsprofilen generelt er tilsvarende den som ble sett i kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Netupitant:

Ingen vanlige bivirkninger kan tilskrives netupitant, den nye komponenten i den faste kombinasjonen.

Palonosetron:

Tilfeller av forstoppelse med fekal impaksjon som krever sykehusinnleggelse, er rapportert i forbindelse med palonosetron 0,75 mg.

I tillegg er hovne øyne, dyspné og myalgi rapportert som bivirkninger med oral palonosetron, men ikke observert under utviklingen av netupitant og palonosetronhydroklorid i kombinasjon. Alle disse reaksjonene var mindre vanlige.

Svært sjeldne tilfeller av anafylaksi, anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner og sjokk er rapportert ved bruk av intravenøs palonosetron etter markedsføring. Tegn kan omfatte elveblest, kløe, angioødem, lavt blodtrykk, tetthet i svelget, tetthet i brystet, dyspné, tap av bevissthet.

Det har vært rapportert tilfeller av serotonergt syndrom med palonosetron alene. Tegn kan omfatte skjjelving, uro, svetting, myoklone bevegelser, hypertoni og feber.

Sikkerhetsprofilen til Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning var tilsvarende det som er sett med Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde kapsler.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Basert på erfaring med friske forsøkspersoner eksponert for oral netupitant 600 mg i kombinasjon med palonosetron 1,50 mg, er mulige akutte symptomer på overdosering hodepine, svimmelhet, forstoppelse, angst, palpitasjoner, euforisk humør og smerter i bena. Ved en overdosering skal legemidlet seponeres og generell symptomatisk behandling og overvåking iverksettes. På grunn av den antiemetiske effekten til netupitant og palonosetron, vil legemiddelindusert emese ikke være effektivt. Dialysestudier har ikke blitt utført. På grunn av det store distribusjonsvolumet til palonosetron og netupitant, er det imidlertid lite sannsynlig at dialyse vil være en effektiv behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5-HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA55

Virkningsmekanisme

Netupitant er en selektiv human substans P/nevrokinin 1 (NK₁)-reseptorantagonist. Fosnetupitant er et prodrug av netupitant, som etter intravenøs administrasjon raskt omdannes til netupitant (se pkt. 5.2).

Palonosetron er en 5-HT₃-reseptorantagonist med sterk bindingsaffinitet til denne reseptoren og liten eller ingen affinitet til andre reseptorer. Kjemoterapeutika medfører kvalme og oppkast ved å stimulere frisetting av serotonin fra enterokromaffine celler i tynntarmen. Serotonin aktiverer deretter 5-HT₃-reseptorer på vagale afferenter som aktiverer oppkastrefleksen.

Forsinket emese har blitt forbundet med aktivering av takykiningruppens nevrokinin 1 (NK₁)-reseptorer (svært utbredt i sentral- og perifer nervesystemet) forårsaket av substans P. Det er vist i *in vitro*- og *in vivo*-studier at netupitant hemmer substans P-medierte responser.

Det ble vist at netupitant passerer blod-hjernebarrieren med en NK₁-reseptorbindingsgrad på 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % og 76,0 % i striatum henholdsvis 6, 24, 48, 72 og 96 timer etter administrering av 300 mg netupitant.

Klinisk effekt og sikkerhet

Oral administrering av Akynzeo i kombinasjon med deksametason er vist å forebygge akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi mot kreft i to separate avgjørende studier.

Høyemetogen kjemoterapi (HEC)-studie

I en multisenter, randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, kontrollert klinisk studie med 694 pasienter, ble effekt og sikkerhet av enkeltdoser av oral netupitant i kombinasjon med oral palonosetron sammenlignet med en oral enkeltdose av palonosetron hos kreftpasienter som fikk et kjemoterapiregime som inneholdt cisplatin (mediandose = 75 mg/m²). Effekten av Akynzeo ble vurdert hos 135 pasienter som fikk en oral enkeltdose (netupitant 300 mg og palonosetron 0,5 mg) og 136 pasienter som kun fikk oral palonosetron 0,5 mg.

Behandlingsregimer for gruppene med Akynzeo og palonosetron 0,5 mg er vist i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2: Oralt antiemetikabehandlingsregime — HEC-studie

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 til 4
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Deksametason 12 mg	Deksametason 8 mg én gang daglig
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametason 20 mg	Deksametason 8 mg to ganger daglig

Det primære effektendepunktet var komplett respons (CR)-andel (definert som ingen emeseepisoder, ingen nødmedisin) innen 120 timer (samlet fase) etter oppstart av høyemetogen kjemoterapibehandling.

Et sammendrag av de viktigste resultatene fra denne studien er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Andel av pasienter som fikk cisplatin kjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase

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

[‡]Akutt fase: 0 til 24 timer etter cisplatinbehandling.

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer etter cisplatinbehandling.

[§]Samlet: 0 til 120 timer etter cisplatinbehandling.

Moderat emetogen kjemoterapi (MEC)-studie

I en multisenter, randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, overlegenhetsstudie med aktiv kontroll ble effekt og sikkerhet av en oral enkeltdose av Akynzeo sammenlignet med en oral enkeltdose av palonosetron 0,5 mg hos kreftpasienter satt opp til første syklus med et antracyklin- og cyklofosfamidregime for behandling av en solid, malign svulst. Ved tidspunktet for studien ble antracyklin-cyklofosfamidholdige kjemoterapiregimer ansett som moderat emetogene. Nylige retningslinjer har oppdatert slike regimer til høyemetogene.

Alle pasienter fikk en oral enkeltdose av deksametason.

Tabell 4: Oralt antiemetikabehandlingsregime – MEC-studie

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 til 3
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Deksametason 12 mg	Ingen antiemetikabehandling
Palonosetron	Palonosetron 0,5 mg Deksametason 20 mg	Ingen antiemetikabehandling

Etter å ha fullført syklus 1, kunne pasientene velge å delta i en forlengelse med flere sykluser, hvor de fikk samme behandling som tildelt i syklus 1. Det var ingen forhåndsdefinert grense for antall gjentatte påfølgende sykluser for den enkelte pasient. Totalt 1450 pasienter (Akynzeo n=725, palonosetron n=725) fikk studiemedisin. Av disse fullførte 1438 pasienter (98,8 %) syklus 1 og 1286 pasienter

(88,4 %) fortsatte behandlingen i forlengelsen med flere sykluser. Totalt 907 pasienter (62,3 %) fullførte forlengelsen med flere sykluser opp til maksimalt åtte behandlingssykluser. Totalt 724 pasienter (99,9 %) ble behandlet med cyklofosfamid. Alle pasienter ble i tillegg behandlet med enten doksorubicin (68,0 %) eller epirubicin (32,0 %).

Det primære effektendepunktet var CR-andel i forsinket fase, 25-120 timer etter oppstart av kjemoterapibehandling.

Et sammendrag av de viktigste resultatene fra denne studien er vist i tabell 5 nedenfor.

Tabell 5: Andel av pasienter som fikk antracyklin- og cyklofosfamidkjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase – syklus 1

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

* p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifisert etter aldersgruppe og region.

[‡]Akutt fase: 0 til 24 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

[†]Forsinket fase: 25 til 120 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

[§]Samlet: 0 til 120 timer etter antracyklin- og cyklofosfamidregime

Pasienter fortsatte i forlengelsen med flere sykluser med opp til 7 ekstra sykluser med kjemoterapi. Antiemetisk effekt av Akynzeo vedvarte gjennom gjentatte sykluser hos pasientene som fortsatte i hver av de påfølgende syklusene.

Betydningen av kvalme og oppkast for pasienters dagligliv ble vurdert ved hjelp av "Functional Living Index-Emesis" (FLIE). Andelen av pasienter med totalt sett ingen betydning for dagligliv var 6,3 % høyere (p-verdi =0,005) i Akynzeogruppen (78,5 %) enn i palonosetrongruppen (72,1 %).

Studie av sikkerhet ved flere sykluser hos pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi eller moderat emetogen kjemoterapi

I en separat studie ble totalt 413 pasienter som gjennomgikk første og gjentatte sykluser med kjemoterapi (inkludert regimer med karboplatin, cisplatin, oksaliplatin og doksorubicin), randomisert til å få Akynzeo (n=309) eller aprepitant og palonosetron (n=104). Sikkerhet og effekt vedvarte gjennom alle sykluser.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Akynzeo i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast som er omfattet av

avgjørelsen i den gjeldende PIP for den godkjente indikasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Netupitant

Data vedrørende absolutt biotilgjengelighet av netupitant hos mennesker er ikke tilgjengelige. Basert på data fra to studier med intravenøs netupitant, anslås biotilgjengeligheten hos mennesker å være over 60 %.

I studier med orale enkeltdoser var netupitant målbart i plasma 15 minutter til 3 timer etter dosering. Plasmakonsentrasjonen fulgte en førsteordens absorpsjonsprosess og nådde C_{max} etter ca. 5 timer. Det var en supraproporsjonal økning i C_{max} - og AUC-parametre for doser fra 10 mg til 300 mg.

Hos 82 friske forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose av netupitant 300 mg, var maksimal plasmakonsentrasjon av netupitant (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (gjennomsnitt \pm SD), median tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var 5,25 timer, og AUC var 15032 ± 6858 timer.ng/ml. I en samleanalyse hadde kvinner høyere netupitantesponering enn menn, med 1,31 ganger økt C_{max} , 1,02 ganger økt AUC og 1,36 ganger økt halveringstid.

Netupitants $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} økte henholdsvis 1,1 ganger og 1,2 ganger, etter et fettrikt måltid.

Fosnetupitant

Etter administrasjon av en enkeltdose av Akynzeo, gitt som en 30 minutters infusjon til friske forsøkspersoner og kreftpasienter, ble C_{max} for fosnetupitant nådd på slutten av infusjonen med en tilsynelatende terminal halveringstid på mindre enn 1 time. Innen 30 minutter etter fullført infusjon falt konsentrasjonen av fosnetupitant til mindre enn 1 % av C_{max} . De farmakokinetiske parametrene til netupitant og palonosetron var tilsvarende de observert etter Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde kapsler.

Tabell 6: Farmakokinetiske parametre (gjennomsnitt og CV %) etter administrasjon av enkeltdose av Akynzeo pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning hos friske forsøkspersoner (FF) og kreftpasienter

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron ²
C_{max} (ng/ml)	FF	6431 (14)	841 (21)	2.1 (61)
	Pasienter	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (t)	FF	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Pasienter	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*t/ml)	FF	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Pasienter	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (t)	FF	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pasienter	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ median (min-max); ² i.v. bolus hos friske forsøkspersoner

C_{max} og AUC for fosnetupitant var lavere hos pasienter enn hos friske forsøkspersoner, selv om systemisk eksponering for netupitant var sammenlignbar.

Hos friske forsøkspersoner var det en doseproporsjonal økning i systemisk fosnetupitantesponering ved doseøkning av fosnetupitant fra 17,6 til 353 mg.

Palonosetron

Etter oral administrering absorberes palonosetron godt, og absolutt biotilgjengelighet når 97 %. Etter orale enkeltdoser med bufret oppløsning var maksimal palonosetronkonsentrasjon (C_{max}) og arealet under konsentrasjon-tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) doseproporsjonale i doseområdet 3,0 til 80 mikrog/kg hos friske forsøkspersoner.

Hos 36 friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose på 0,5 mg palonosetron, var maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (gjennomsnitt \pm SD) og tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var $5,1 \pm 1,7$ timer. Hos kvinnelige forsøkspersoner (n=18) var

gjennomsnittlig AUC 35 % høyere og gjennomsnittlig C_{\max} 26 % høyere enn hos mannlige forsøkspersoner (n=18). Hos 12 kreftpasienter som fikk en oral enkeltdose av palonosetron 0,5 mg én time før kjemoterapi, var C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml og T_{\max} var $5,1 \pm 5,9$ timer. AUC var 30 % høyere hos kreftpasienter enn hos friske forsøkspersoner. Et fettrikt måltid påvirket ikke C_{\max} og AUC for oral palonosetron.

Distribusjon

Netupitant

Etter en oral 300 mg enkeltdose administrert til kreftpasienter, kunne netupitants distribusjon beskrives ved en to-kompartimentmodell med en anslått median systemisk clearance på 20,5 l/t og et stort distribusjonsvolum i det sentrale kompartiment (486 l). Bindingen til humane plasmaproteiner av netupitant og dets to hovedmetabolitter, M1 og M3, er > 99 % ved konsentrasjoner fra 10 til 1500 ng/ml. Den tredje hovedmetabolitten, M2, er > 97 % bundet til plasmaproteiner.

Fosnetupitant

Gjennomsnittlig \pm SD distribusjonsvolum (V_z) for fosnetupitant hos friske forsøkspersoner og pasienter var henholdsvis 124 ± 76 l og 296 ± 535 l. Bindingen til humane plasmaproteiner av fosnetupitant var 92 % ved 1 mikromolar og 95 % ved 10 mikromolar. Den frie fraksjonen var i størrelsesorden 5 til 8 %.

Palonosetron

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

Biotransformasjon

Netupitant

Tre metabolitter er påvist i humant plasma ved orale doser av netupitant på 30 mg eller mer (desmetylderivatet, M1, N-oksidderivatet, M2, OH-metylderivatet, M3). *In vitro* metabolismestudier har indikert at CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C9, er involvert i netupitants metabolisme. Etter en oral enkeltdose av netupitant på 300 mg var gjennomsnittlig forhold av plasma netupitant/plasma radioaktivitet 0,13 til 0,49 over 96 timer etter dosering. Forholdene var tidsavhengige med verdier som falt gradvis fra 24 timer etter dosering, noe som indikerer at netupitant metaboliseres raskt. Gjennomsnittlig C_{\max} var ca. 11 %, 47 % og 16 % av modersubstansens for henholdsvis M1, M2 og M3. M2 hadde lavest AUC i forhold til modersubstansen (14 %), mens AUC for M1 og M3 var henholdsvis 29 % og 33 % av modersubstansens. Metabolittene M1, M2 og M3 ble alle vist å være farmakologisk aktive i en farmakodynamisk dyremodell, hvor M3 var den mest potente og M2 den minst aktive.

Fosnetupitant

Fosnetupitant omdannes raskt *in vivo* til netupitant ved metabolsk hydrolyse. Hos pasienter som fikk Akynzeo 235 mg / 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning intravenøst, var netupitanteksponeringen 17 ganger fosnetupitanteksponeringen, fastslått ut fra AUC-forholdet. Netupitantmetabolittene M1, M2 og M3 ble dannet raskt fra frisatt netupitant. Hos pasienter var eksponeringen for metabolitt M1, M2 og M3 henholdsvis 32 %, 21 % og 28 % av netupitanteksponeringen, fastslått ut fra AUC-forholdet. Median t_{\max} for M1, M2 og M3 var henholdsvis 12, 2 og 12 timer.

Palonosetron

Palonosetron har flere eliminasjonsveier og ca. 50 % metaboliseres til to hovedmetabolitter: N-oksidpalonosetron og 6-Shydroksypalonosetron. Hver av disse metabolittene har mindre enn 1 % av palonosetrons 5-HT₃-reseptorantagonistaktivitet. *In vitro* metabolismestudier har indikert at CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 og CYP1A2, er involvert i palonosetrons metabolisme. Kliniske farmakokinetiske parametere er imidlertid ikke signifikant forskjellige hos de med langsom og rask metabolisme av CYP2D6-substrater.

Eliminasjon

Netupitant

Etter administrering av en enkeltdose av Akynzeo elimineres netupitant fra kroppen på en multieksponensiell måte, med en tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på 88 timer hos kreftpasienter.

Nyreclearance er ikke en signifikant eliminasjonsvei for netupitantrelaterte enheter. Gjennomsnittlig fraksjon av en oral dose av netupitant som utskilles uendret i urin er mindre enn 1 %, og totalt 3,95 % og 70,7 % av en radioaktiv dose ble gjenfunnet i henholdsvis urin og feces.

Ca. halvparten av radioaktivitet administrert oralt som [¹⁴C]netupitant ble gjenfunnet i urin og feces innen 120 timer etter dosering. Eliminering via begge veier ble anslått å være fullført innen dag 29-30 etter dosering.

Fosnetupitant

Etter intravenøs administrasjon av Akynzeo 235 mg / 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning falt plasmakonsentrasjonen av fosnetupitant med en biekspensiell profil. Tretti minutter etter avsluttet infusjon var gjennomsnittlig plasmakonsentrasjonen av fosnetupitant mindre enn 1 % av C_{max} .

Palonosetron

Etter administrering av en oral enkeltdose på 0,75 mg [¹⁴C]palonosetron til seks friske forsøkspersoner, ble 85 % til 93 % av total radioaktivitet utskilt i urin, og 5 % til 8 % ble eliminert i feces. Mengden av uendret palonosetron utskilt i urin representerte ca. 40 % av administrert dose. Hos friske forsøkspersoner som fikk palonosetron 0,5 mg kapsler, var terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) for palonosetron 37 ± 12 timer (gjennomsnitt \pm SD), og hos kreftpasienter var $t_{1/2}$ 48 ± 19 timer. Etter en enkeltdose på ca. 0,75 mg intravenøs palonosetron var totalclearance av palonosetron hos friske forsøkspersoner 160 ± 35 ml/t/kg (gjennomsnitt \pm SD) og nyreclearance var $66,5 \pm 18,2$ ml/t/kg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Netupitant

Maksimal konsentrasjon og total eksponering for netupitant var økt hos forsøkspersoner med lett (n=8), moderat (n=8) og sterkt (n=2) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner, men det var uttalt individuell variasjon hos både forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Eksponering for netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$) sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner var 11 %, 28 % og 19 % høyere ved lett og 70 %, 88 % og 143 % høyere ved moderat nedsatt leverfunksjon. Basert på dette er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger begrensede data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-skår ≥ 9).

Palonosetron

Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke totalclearance av palonosetron signifikant sammenlignet med friske forsøkspersoner. Selv om terminal eliminasjonshalveringstid og gjennomsnittlig systemisk eksponering for palonosetron er økt hos forsøkspersoner med sterkt nedsatt leverfunksjon, krever ikke dette dosereduksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Netupitant

Det er ikke utført spesifikke studier for å undersøke netupitant hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I ADME-studien ble mindre enn 5 % av all netupitantrelatert substans utskilt i urin, og mindre enn 1 % av netupitantdosen ble eliminert uendret i urin. Eventuell akkumulering av netupitant eller metabolitter etter en enkeltdose vil derfor være ubetydelig. Videre viste en populasjonsfarmakokinetisk studie ingen korrelasjon mellom netupitants farmakokinetiske parametre og markører for nedsatt nyrefunksjon.

Palonosetron

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke palonosetrons farmakokinetiske parametre signifikant. Total systemisk eksponering for intravenøs palonosetron var økt ca. 28 % hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon i forhold til friske forsøkspersoner. I en populasjonsfarmakokinetisk studie hadde pasienter med redusert kreatininclearance (CL_{KR}) også redusert palonosetronclearance, men denne reduksjonen vil ikke medføre signifikant endret palonosetroneksponering.

Akynzeo kan derfor gis uten dosejustering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Verken netupitant eller palonosetron har blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Palonosetron

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Prekliniske studier indikerer at palonosetron kun i svært høy konsentrasjon kan blokkere ionekanaler involvert ved ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialvarigheten. Nedbrytning av seminiferøst epitel var forbundet med palonosetron i en toksisitetstest ved gjentatt oral dosering i én måned hos rotter. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det foreligger kun begrensede data fra dyrestudier vedrørende passasje av placenta (se pkt. 4.6). Palonosetron er ikke mutagent. Høye doser av palonosetron (hvor hver dose gir minst 15 ganger human terapeutisk eksponering) tilført daglig i to år medførte økt forekomst av leversvulster, endokrine neoplasmer (i thyreoidea, hypofyse, pankreas, binyremarg) og hudsvulster hos rotter, men ikke hos mus. Underliggende mekanismer er ikke helt kjente, men på grunn av de høye dosene som ble brukt og siden legemidlet skal gis som enkeltdoser hos mennesker, anses ikke disse funnene å ha klinisk relevans.

Netupitant og kombinasjon med palonosetron

I prekliniske studier basert på studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Fosfolipidose (skummakrofager) er observert etter gjentatt dosering med netupitant hos rotter og hunder. Effektene var reversible eller delvis reversible etter restitueringsperioden. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Prekliniske studier indikerer at netupitant og dets metabolitter og kombinasjonen med palonosetron kun i svært høy konsentrasjon kan blokkere ionekanaler involvert ved ventrikulær de- og repolarisering og forlenge aksjonspotensialvarigheten. Dyrestudier av reproduksjonstoksisitet av netupitant indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, fødsel eller postnatal utvikling. En økt insidens av posisjonsavvik i lemmer og poter, sammenvokst brystben (sternebrae) og agenesi av aksessorisk lungelapp ble observert hos fostre etter daglig tilførsel av netupitantdoser på 10 mg/kg/døgn og høyere hos kaniner i organogeneseperioden. I en dosefinnende pilotstudie hos kaniner ble ganespalte, mikroftalmi og afaki observert hos fire fostre fra et kull i gruppen med 30 mg/kg/døgn. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent. Det foreligger ingen data fra dyrestudier med netupitant vedrørende passasje av placenta og laktasjon. Netupitant er ikke mutagent.

Fosnetupitant

Daglig intravenøs administrasjon av fosnetupitant hos rotter (ved 3 ganger human AUC for netupitant i anbefalt enkeltdose som skal gis sammen med hver kjemoterapisyklus) i organogeneseperioden ga forsinket ossifisering av pubis. Ingen effekter på embryo/fosterutvikling ble observert ved daglig administrasjon av opptil 13 mg/kg fosnetupitant hos rotter (2 ganger human AUC for netupitant i anbefalt enkeltdose som skal gis sammen med hver kjemoterapisyklus). På grunn av den begrensede systemiske fosnetupitanteksponeringen hos drektige rotter, er det ikke mulig å foreta en AUC-basert

sammenligning av fosnetupitantesponeringen hos rotter og mennesker. En økning i resorpsjoner ble observert ved daglig administrasjon av 6 mg/kg eller mer fosnetupitant hos kaniner (9 ganger human AUC for fosnetupitant og 0,4 ganger human AUC for netupitant i anbefalt enkeltdose som skal gis sammen med hver kjemoterapisyklus) i organogeneseperioden. Ingen effekter ble observert hos kaniner ved 3 mg/kg/døgn (5,4 ganger human AUC for fosnetupitant og 0,4 ganger human AUC for netupitant i anbefalt enkeltdose som skal gis sammen med hver kjemoterapisyklus). Daglig intravenøs administrasjon av 39 mg/kg fosnetupitant hos rotter (3 ganger AUC for netupitant i anbefalt enkeltdose som skal gis sammen med hver kjemoterapisyklus) gjennom hele organogenese- og dieperioden ga lavere kroppsvekt hos avkom ved fødsel og gjennom modning, og forsinket fysisk utvikling (frigjøring av øremusling, øyeåpning og preputial separasjon). Disse effektene var forbundet med maternal toksisitet (reduisert vektøkning og fødeinntak). Det oppsto ingen effekter hos avkom eller mordyr ved 13 mg/kg/døgn (2 ganger human AUC for netupitant i anbefalt enkeltdose som skal gis sammen med hver kjemoterapisyklus).

Fosnetupitant – palonosetron i kombinasjon

Ved intravenøs og intraarteriell administrasjon hos kaniner ble det med hensyn til kliniske tegn observert svært lett til lett erytem. Ingen endringer ble registrert ved mikroskopisk undersøkelse. Ved paravenøs administrasjon (en utilsiktet klinisk administrasjonsvei/feiladministrasjon) hos kaniner ble det med hensyn til kliniske tegn observert svært lett til lett erytem og svært lett ødem. Ved mikroskopisk undersøkelse ble det rapportert kronisk inflammasjon (lett til moderat) og epidermal hyperplasi (minimal til lett) i dermis.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Dinatriumedetat (E386)
Natriumhydroksid (E524) (til pH-justering)
Saltsyre (E507) (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Akynzeo pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er uforlikelig med oppløsninger som inneholder divalente kationer (f.eks. Ca^{2+} , Mg^{2+}), inkludert Ringers laktat- og Hartmans oppløsning.

Akynzeo pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke infunderes samtidig eller blandes med andre intravenøse substanser, tilsetningsstoffer eller legemidler, med mindre forlikelighet er påvist. Hvis samme intravenøse slange brukes ved sekvensiell infusjon av flere forskjellige legemidler, skal slangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før og etter infusjon av Akynzeo.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Oppbevar den rekonstituerte og fortynnete oppløsningen ved høyst 25 °C.

Legemidlet skal fortynnes umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet etter rekonstituering og fortynning er vist i 24 timer ved 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar hetteglasset ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml endosehetteglass av flintglass med 20 mm gummipropp og 20 mm aluminiumshetteforsegling. Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Akynzeo skal rekonstitueres og deretter fortynnes før administrasjon.

Tilberedning av Akynzeo

Trinn 1	Bruk aseptisk teknikk og tilsett 20 ml 5 % dekstrose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Sørg for å tilsette væsken langs hetteglassveggen og ikke som en kraftig stråle, for å unngå skumdannelse. Snurr hetteglasset forsiktig rundt i 3 minutter. Pulveret skal løses opp før oppløsningen fortynnes i infusjonsposen.
Trinn 2	Klargjør aseptisk et infusjonshetteglass eller -pose fylt med 30 ml 5 % dekstrose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
Trinn 3	Fortynning skal foretas umiddelbart etter rekonstituering (i henhold til trinn 1). Bruk aseptisk teknikk og trekk opp hele volumet av rekonstituert oppløsning fra AKYNZEO-hetteglasset og overfør det til infusjonshetteglasset eller -posen inneholdende 30 ml 5 % dekstrose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, slik at totalvolumet blir 50 ml.
Trinn 4	Vend hetteglasset eller posen forsiktig inntil alt er oppløst.
Trinn 5	Inspiser den ferdigfortynnede oppløsningen for partikler og misfarging før administrasjon. Kast hetteglasset eller posen dersom partikler og/eller misfarging oppdages.

Akynzeo skal ikke rekonstitueres eller blandes med oppløsninger hvor fysisk og kjemisk forlikelighet ikke har blitt fastslått (se pkt. 6.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1001/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mai 2015

Dato for siste fornyelse: 9. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hard kapsel inneholder 300 mg netupitant og 0,5 mg palonosetron (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose og sorbitol. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hard kapsel
4x1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1001/001 1 hard kapsel
EU/1/15/1001/002 4x1 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

akynzeo

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
fosnetupitant/palonosetron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder fosnetupitantkloridhydroklorid tilsvarende 235 mg fosnetupitant, som tilsvarer 197,5 mg netupitant, og palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,25 mg palonosetron.

Etter rekonstituering og fortynning inneholder 1 ml oppløsning 4,7 mg fosnetupitant, som tilsvarer 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroksid og saltsyre.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Etter rekonstituering og fortynning: 24 timer ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1001/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
fosnetupitant/palonosetron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder fosnetupitantkloridhydroklorid tilsvarende 235 mg fosnetupitant, som tilsvarer 197,5 mg netupitant, og palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,25 mg palonosetron.

Etter rekonstituering og fortynning inneholder 1 ml oppløsning 4,7 mg fosnetupitant, som tilsvarer 3,95 mg netupitant, og 0,005 mg palonosetron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også mannitol, dinatriumedetat, natriumhydroksid og saltsyre.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Etter rekonstituering og fortynning: 24 timer ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1001/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Akynzeo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Akynzeo
3. Hvordan du bruker Akynzeo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Akynzeo er og hva det brukes mot

Hva Akynzeo er

Akynzeo inneholder to legemidler (virkestoffer) kalt:

- netupitant
- palonosetron.

Hva Akynzeo brukes mot

Akynzeo brukes til å forebygge kvalme eller oppkast hos voksne med kreft mens de får kreftbehandling kalt "kjemoterapi".

Hvordan Akynzeo virker

Kjemoterapilegemidler kan få kroppen til å frisette stoffer som kalles serotonin og substans P. Dette stimulerer oppkastsenteret i hjernen, og gjør at du blir kvalm eller kaster opp. Legemidlene i Akynzeo fester seg til reseptorene i nervesystemet som serotonin og substans P virker gjennom: netupitant (en NK₁-reseptorantagonist) blokkerer reseptorene for substans P, og palonosetron (en 5-HT₃-reseptorantagonist) blokkerer visse reseptorer for serotonin. Ved å blokkere virkningene av substans P og serotonin på denne måten, bidrar legemidlene til å hindre stimuleringen av oppkastsenteret og påfølgende kvalme og oppkast.

2. Hva du må vite før du bruker Akynzeo

Bruk ikke Akynzeo:

- dersom du er allergisk overfor netupitant eller palonosetron, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom:

- du har leverproblemer
- du har en blokkering i tarmene, eller du tidligere har hatt forstoppelse
- du eller en av dine nærmeste slektninger har hatt et hjerteproblem kalt "QT-tidforlengelse"
- du har andre hjerteproblemer
- du har blitt fortalt at du har en ubalanse av salter i blodet, som kalium og magnesium, som ikke har blitt korrigert.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Barn og ungdom

Akynzeo bør ikke tas av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Akynzeo

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk særlig med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler mot depresjon eller angst som kalles SSRIs (selektive serotoninreopptakshemmere) - som fluoksetin, paroksetin, sertraline, fluvoksamin, citalopram og escitalopram
- legemidler mot depresjon eller angst som kalles SNRIs (serotoninnoradrenalinreopptakshemmere) - som venlafaksin og duloksetin.

Snakk også med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler, da det er mulig at legen må endre dosen av disse andre legemidlene:

- legemidler som kan medføre unormale hjerteslag - som amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin og domperidon
- legemidler med et smalt terapeutisk område som hovedsakelig brytes ned av CYP3A4, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin
- visse kjemoterapilegemidler - som docetaxel eller etoposid
- erytromycin - til behandling av bakterieinfeksjoner
- midazolam - et beroligende middel som brukes til behandling av angst
- deksametason - kan brukes til behandling av kvalme og oppkast
- ketokonazol - til behandling av Cushings syndrom
- rifampicin - til behandling av tuberkulose (TB) og andre infeksjoner.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Akynzeo dersom du er gravid eller dersom du er en fertil kvinne som ikke bruker prevensjon.

Du skal ikke amme mens du tar Akynzeo. Dette fordi det er ukjent om legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller trett etter inntak av Akynzeo. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette oppstår.

Akynzeo inneholder sukrose, sorbitol, natrium og kan inneholde spor av soya.

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder 7 mg sorbitol i hver harde kapsel.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Det kan inneholde spor av lecitin som kommer fra soya. Hvis du er allergisk overfor peanøtter eller soya, skal du oppsøke lege omgående dersom du merker tegn på en allergisk reaksjon. Tegnene kan omfatte elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelser i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg og av og til blodtrykksfall.

3. Hvordan du bruker Akynzeo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen er én kapsel (1 kapsel inneholder 300 mg netupitant og 0,5 mg palonosetron).
- Ta kapselen ca. 1 time før kjemoterapisyklusen din starter.
- Du kan ta Akynzeo med eller uten mat.

Akynzeo tas før kjemoterapi for å hindre at oppkast og kvalme oppstår. Ta ikke Akynzeo i dagene etter at du har fått kjemoterapi, hvis ikke du skal få en ny kjemoterapisyklus.

Dersom du tar for mye av Akynzeo

Den vanlige dosen er 1 kapsel. Informer legen umiddelbart dersom du tror at du kan ha tatt for mye. Symptomer på overdosering kan være hodepine, svimmelhet, forstoppelse, angst, hjertebank, oppstemthet og smerter i bena.

Dersom du har glemt å ta Akynzeo

Informér legen umiddelbart dersom du har glemt å ta dosen din.

Dersom du avbryter behandling med Akynzeo

Akynzeo tas for å hindre at du blir kvalm og kaster opp når du får kjemoterapi. Diskuter det med legen dersom du ikke ønsker å ta Akynzeo. Dersom du velger å ikke ta Akynzeo (eller et tilsvarende legemiddel), er det sannsynlig at kjemoterapien vil medføre at du blir kvalm og kaster opp.

Spør lege, eller apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Akynezeo og informer legen umiddelbart dersom du merker følgende alvorlige bivirkning, du kan trenge akutt medisinsk behandling:

Svært sjelden: kan ramme opp til 1 av 10 000 personer

- alvorlig allergisk reaksjon, tegn omfatter elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelser i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg og av og til blodtrykksfall.

Andre bivirkninger

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: (kan ramme opp til 1 av 10 personer)

- hodepine
- forstoppelse
- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige: (kan ramme opp til 1 av 100 personer)

- hårtap
- manglende energi (svakhetsfølelse)
- redusert appetitt
- høyt blodtrykk
- utstående, kløende utslett på huden (elveblest)
- problemer med musklene i hjertet (kardiomyopati)
- følelse av at alt sviver rundt (vertigo), svimmelhet eller søvnvansker (søvnløshet)
- mageproblemer, inkludert ubehag i magen, oppblåsthet, kvalme, smerter, fordøyelsesbesvær, hikke, luft i magen eller diaré
- høyt nivå av visse enzymer, inkludert alkalisk fosfatase i blod og levertransaminaser (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av kreatinin, som er mål for nyrefunksjon (påvist i blodprøver)
- EKG (elektrokardiogram)-problemer (kalt "QT- og PR-tidforlengelse", "ledningsforstyrrelser", "takykardi" og "atrioventrikulærblokk av første grad")
- lavt nivå av "nøytrofiler", en type hvite blodceller som bekjemper infeksjoner (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av hvite blodceller (påvist i blodprøver).

Sjeldne: (kan ramme opp til 1 av 1000 personer)

- ryggmerter, leddsmerter
- varmfølelse, rødming i ansiktet eller andre hudområder (blussende følelse)
- kløende hudutslett
- døsighet
- søvnvansker
- øresus
- oppkast
- lavt blodtrykk
- brystmerter (ikke hjertelaterte)
- nummenhet, tåkesyn
- plutselig nervøst sammenbrudd, humørforandringer
- infeksjon og betennelse i urinblæren (cystitt)
- hemoroider
- konjunktivitt (en type øyebetennelse)
- lavt nivå av kalium (påvist i blodprøver)
- endringer (eller forstyrrelser) i hjerterytmen
- hjerteklaffsykdom (mitralinsuffisiens)
- belegg på tungen, svelgevansker, munntørrehet, raping, smaksforstyrrelser etter legemiddelinntak
- redusert blodforsyning til hjertemuskelen (myokardiskemi)

- høyt nivå av kreatinkinase/kreatinkinase MB, som tyder på brått redusert blodforsyning til hjertemuskelen (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av troponin, som tyder på nedsatt hjertemuskelfunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av fargestoffet bilirubin, som tyder på nedsatt leverfunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av myoglobin, som tyder på muskelskade (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av urea i blod, som tyder på nedsatt nyrefunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av "lymfocytter", en type hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe sykdom (påvist i blodprøver)
- lavt nivå av hvite blodceller (påvist i blodprøver)
- EKG (elektrokardiogram)-problemer (kalt "ST-segmentreduksjon", "unormalt ST-T-segment", "grenblokk, høyre-/venstresidig" og "atrioventrikulærblokk av andre grad")

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Akynzeo

- Virkestoffer er palonosetron og netupitant. 1 hard kapsel inneholder tre tablett (300 mg netupitant) og en myk kapsel (palonosetronhydroklorid tilsvarende 0,5 mg palonosetron).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E460), sukroselaurylsyreestere, povidon K-30, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannholdig silika, natriumstearylfumarat, magnesiumstearat, glyserolmonokaprylkaproat (type I), glyserol, polyglyseryloleat, rensert vann, butylhydroksyanisol (E320), gelatin, sorbitol, 1,4 sorbitan, titandioksid (E171), skjellakkglasur (delvis forestret), gult, rødt og svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520).

Dette legemidlet inneholder sukrose, sorbitol, natrium og kan inneholde soya - se avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan Akynzeo ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene er ugjennomsiktige med hvit kapselbunn og karamellfarget kapseltopp påtrykt "HE1" på kapselbunnen. Pakningsstørrelse med 1 kapsel i en aluminium blisterpakning eller 4 x 1 harde kapsler i aluminium perforerte endose blisterpakninger . Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown

Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

Deutschland
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
Tlf: + 45 32 96 68 69

Lietuva
PharmaSwiss
Tel: +370 5 279 07 62

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

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

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

Nederland
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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

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

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning fosnetupitant/palonosetron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Akynzeo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Akynzeo
3. Hvordan Akynzeo blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Akynzeo er og hva det brukes mot

Hva Akynzeo er

Akynzeo inneholder to virkestoffer kalt:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Hva Akynzeo brukes mot

Akynzeo brukes til å forebygge kvalme eller oppkast hos voksne med kreft mens de får kreftbehandling kalt "kjemoterapi".

Hvordan Akynzeo virker

Kjemoterapilegemidler kan få kroppen til å frisette stoffer som kalles serotonin og substans P. Dette stimulerer oppkastsenteret i hjernen, og gjør at du blir kvalm eller kaster opp. Virkestoffene i Akynzeo fester seg til reseptorene i nervesystemet som serotonin og substans P virker gjennom: fosnetupitant som omdannes til netupitant (en NK₁-reseptorantagonist) i kroppen din blokkerer reseptorene for substans P, og palonosetron (en 5-HT₃-reseptorantagonist) blokkerer visse reseptorer for serotonin. Ved å blokkere virkningene av substans P og serotonin på denne måten, bidrar legemidlene til å hindre stimuleringen av oppkastsenteret og påfølgende kvalme og oppkast.

2. Hva du må vite før du blir gitt Akynzeo

Du skal ikke bli gitt Akynzeo:

- dersom du er allergisk overfor fosnetupitant, netupitant eller palonosetron, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt dette legemidlet hvis du er usikker.
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt Akynzeo dersom:

- du har leverproblemer
- du har en blokkering i tarmene eller du tidligere har hatt forstoppelse
- du eller en av dine nærmeste slektninger har hatt et hjerteproblem kalt "QT-tidforlengelse"
- du har andre hjerteproblemer
- du har blitt fortalt at du har en ubalanse av salter i blodet, som kalium og magnesium, som ikke har blitt korrigert.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Barn og ungdom

Akynzeo bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Akynzeo

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk særlig med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler mot depresjon eller angst som kalles SSRIs (selektive serotoninreopptakshemmere) - som fluoksetin, paroksetin, sertraline, fluvoksamin, citalopram og escitalopram
- legemidler mot depresjon eller angst som kalles SNRIs (serotoninnoradrenalinreopptakshemmere) - som venlafaksin og duloksetin.

Snakk også med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler, da det er mulig at legen må endre dosen av disse andre legemidlene:

- legemidler som kan medføre unormale hjerteslag - som amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin og domperidon
- legemidler med et smalt terapeutisk område som hovedsakelig brytes ned av CYP3A4, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin
- visse kjemoterapilegemidler (cellegifter) - som docetaxel eller etoposid
- erytromycin - til behandling av bakterieinfeksjoner
- midazolam - et beroligende middel som brukes til behandling av angst
- deksametason - kan brukes til behandling av kvalme og oppkast
- ketokonazol - til behandling av Cushings syndrom
- rifampicin - til behandling av tuberkulose (TB) og andre infeksjoner.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt Akynzeo dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bli gitt Akynzeo dersom du er gravid eller dersom du er en fertil kvinne som ikke bruker prevensjon.

Du skal ikke amme mens du blir gitt Akynzeo. Dette fordi det er ukjent om legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller trett etter å ha fått Akynzeo. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette oppstår.

Akynzeo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder ca. 24,8 mg natrium (finnes i bordsalt) per hetteglass. Dette tilsvarer 1,24 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dersom det rekonstitueres og fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder den ferdige oppløsningen ca. 202 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 10,1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Akynzeo blir gitt

Den anbefalte dosen av Akynzeo er ett hetteglass (1 hetteglass inneholder 235 mg fosnetupitant og 0,25 mg palonosetron) på dag 1 av din kjemoterapi.

- Pulveret rekonstitueres og fortynnes før bruk.
- Akynzeo gis til deg av en lege eller sykepleier
- Akynzeo gis som et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon) ca. 30 minutter før kjemoterapibehandlingen din starter.

Legen vil be deg ta andre legemidler, inkludert et kortikosteroid (slik som deksametason) for å hindre oppkast og kvalme. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom behandling med Akynzeo avbrytes

Akynzeo gis for å hindre at du blir kvalm og kaster opp når du får kjemoterapi. Diskuter det med legen dersom du ikke ønsker å få Akynzeo. Dersom du velger å ikke få Akynzeo (eller et tilsvarende legemiddel), er det sannsynlig at kjemoterapien vil medføre at du blir kvalm og kaster opp.

Spør lege, eller apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å få Akynzeo og informer legen umiddelbart dersom du merker følgende alvorlige bivirkning, du kan trenge akutt medisinsk behandling:

Svært sjelden (kan ramme opp til 1 av 10 000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon - tegn omfatter elveblest, hudutslett, kløe, puste- eller svelgevansker, hevelser i munn, ansikt, lepper, tunge eller svelg og av og til blodtrykksfall.

Andre bivirkninger

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opp til 1 av 10 personer)

- hodepine
- forstoppelse

- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige (kan ramme opp til 1 av 100 personer)

- hårtap
- manglende energi (svakhetsfølelse)
- redusert appetitt
- høyt blodtrykk
- utstående, kløende utslett på huden (elveblest)
- problemer med musklene i hjertet (kardiomyopati)
- følelse av at alt sviver rundt (vertigo), svimmelhet eller søvnvansker (søvnløshet)
- mageproblemer, inkludert ubehag i magen, oppblåsthet, kvalme, smerter, fordøyelsesbesvær, hikke, luft i magen eller diaré
- høyt nivå av visse enzymer, inkludert alkalisk fosfatase i blod og levertransaminaser (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av kreatinin, som er et mål for nyrefunksjon (påvist i blodprøver)
- EKG (elektrokardiogram)-problemer (kalt "QT- og PR-tidforlengelse", "ledningsforstyrrelser", "takykardi" og "atrioventrikulærblokk av første grad")
- lavt nivå av "nøytrofiler", en type hvite blodceller som bekjemper infeksjoner (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av hvite blodceller (påvist i blodprøver).

Sjeldne (kan ramme opp til 1 av 1000 personer)

- ryggmerter, leddsmerter
- varmfølelse, rødming i ansiktet eller andre hudområder (blussende følelse)
- kløende hudutslett
- døsigheit
- søvnvansker
- øresus
- oppkast
- lavt blodtrykk
- brystmerter (ikke hjertelaterte)
- nummenhet, tåkesyn
- plutselig nervøst sammenbrudd, humørforandringer
- infeksjon og betennelse i urinblæren (cystitt)
- hemoroider
- konjunktivitt (en type øyebetennelse)
- lavt nivå av kalium (påvist i blodprøver)
- endringer (eller forstyrrelser) i hjerterytmen
- hjerteklaffsykdom (mitralinsuffisiens)
- belegg på tungen, svelgevansker, munntørrehet, raping, smaksforstyrrelser etter legemiddelinntak
- redusert blodforsyning til hjertemuskelen (myokardiskemi)
- høyt nivå av kreatinkinase/kreatinkinase MB, som tyder på brått redusert blodforsyning til hjertemuskelen (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av troponin, som tyder på nedsatt hjertemuskelfunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av fargestoffet bilirubin, som tyder på nedsatt leverfunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av myoglobin, som tyder på muskelskade (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av urea i blod, som tyder på nedsatt nyrefunksjon (påvist i blodprøver)
- høyt nivå av "lymfocytter", en type hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe sykdom (påvist i blodprøver)
- lavt nivå av hvite blodceller (påvist i blodprøver)
- EKG (elektrokardiogram)-problemer (kalt "ST-segmentreduksjon", "unormalt ST-T-segment", "grenblokk, høyre-/venstresidig" og "atrioventrikulærblokk av andre grad")

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Akynzeo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Samlet tid fra rekonstituering til oppstart av infusjonen skal ikke overskride 24 timer. Oppbevar den rekonstituerte oppløsningen og den ferdigfortynnete oppløsningen ved høyst 25 °C.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Akynzeo

- Virkestoffer er fosnetupitant og palonosetron. 1 hetteglass inneholder 235 mg fosnetupitant og 0,25 mg palonosetron.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, dinatriumedetat (E386), natriumhydroksid (E524) og fortynnet saltsyre (E507) (til pH-justering).

Hvordan Akynzeo ser ut og innholdet i pakningen

Akynzeo pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er et sterilt, hvitt til offwhite frysetørket pulver og leveres i pakninger med ett hetteglass av type I-glass med silikonisert gummipropp av klorbutyl og aluminiumshette. 1 hetteglass inneholder én dose.

Pakning med 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for rekonstituering og fortynning av AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Tilberedning av Akynzeo

Trinn 1	Bruk aseptisk teknikk og tilsett 20 ml 5 % dekstrose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Sørg for å tilsette væsken langs hetteglassveggen og ikke som en kraftig stråle, for å unngå skumdannelse. Snurr hetteglasset forsiktig rundt i 3 minutter. Pulveret skal løses opp før oppløsningen fortynnes i infusjonsposen.
Trinn 2	Klargjør aseptisk et infusjonshetteglass eller -pose fylt med 30 ml 5 % dekstrose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
Trinn 3	Fortynning skal foretas umiddelbart etter rekonstituering (i henhold til trinn 1). Bruk aseptisk teknikk og trekk opp hele volumet av rekonstituert oppløsning fra AKYNZEO-hetteglasset og overfør det til infusjonshetteglasset eller -posen inneholdende 30 ml 5 % dekstrose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, slik at totalvolumet blir 50 ml.
Trinn 4	Vend hetteglasset eller posen forsiktig inntil alt er oppløst.
Trinn 5	Inspiser den ferdigfortynnete oppløsningen for partikler og misfarging før administrasjon. Kast hetteglasset eller posen dersom partikler og/eller misfarging oppdages.

Den rekonstituerte og ferdigfortynnete oppløsningen er stabil i 24 timer ved 25 °C.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon, hvis oppløsningen og beholderen gjør dette mulig.

Den rekonstituerte oppløsningen har samme utseende som fortynningsvæsken.

Kast eventuelle rester av oppløsning samt avfall. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Akynzeo skal ikke rekonstitueres eller blandes med oppløsninger hvor fysisk og kjemisk forlikelighet ikke har blitt fastslått (se Preparatomtale pkt. 6.2).