

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 300 mg de nélutipitant et du chlorhydrate de palonosétron équivalent à 0,5 mg de palonosétron.

Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient 7 mg de sorbitol (E420) et 20 mg de saccharose.
Elle peut également contenir des traces de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule en gélatine, opaque, de taille « 0 » (de 21,7 mm de longueur) ayant un corps blanc et une coiffe de couleur caramel portant la mention « HE1 » imprimée sur le corps. La gélule contient trois comprimés et une capsule molle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Akynzeo est indiqué chez les adultes dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine;
- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une gélule de 300 mg/0,5 mg doit être administrée environ une heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie.

La dose recommandée de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec le nélutipitant/palonosétron gélules (voir la rubrique 4.5 et le schéma d'administration dans les études cliniques à la rubrique 5.1).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. La prudence s'impose en cas d'utilisation de ce médicament chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison de la longue demi-vie des substances actives et de l'expérience limitée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. L'élimination rénale du nélupitant est négligeable. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L'exposition systémique totale au palonosétron administré par voie intraveineuse est augmentée d'environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. La pharmacocinétique du palonosétron ou du nélupitant n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse et il n'existe pas de données concernant l'efficacité ou la sécurité du nélupitant/palonosétron gélules dans cette population. Par conséquent, son utilisation chez ces patients doit être évitée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score 5 à 8 de Child-Pugh). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées. L'exposition au nélupitant pouvant être augmentée en cas d'insuffisance hépatique sévère, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Akynzeo gélules chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière et ne doit pas être ouverte car elle contient quatre composants pharmaceutiques individuels qui doivent être administrés en même temps.

Elle peut être prise au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Constipation

Le palonosétron pouvant augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration (voir rubrique 4.8).

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]. Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Une étude ECG a été menée chez des hommes et femmes adultes volontaires sains avec le nélupitant oral aux doses de 200 mg ou 600 mg, administré en association avec le palonosétron oral 0,5 mg ou

1,5 mg respectivement. L'étude n'a pas montré d'effets cliniquement importants sur les paramètres de l'ECG : l'estimation ponctuelle la plus importante de l'intervalle QTc corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était de 7,0 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 8,8 ms), observée 16 heures après l'administration de doses suprathérapeutiques (600 mg de nélupitant et 1,5 mg de palonosétron). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des estimations ponctuelles de l'intervalle QTcI corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était constamment dans les 10 ms à tous les temps d'évaluation pendant les deux jours suivant l'administration du médicament expérimental.

Cependant, puisque le nélupitant/palonosétron gélules contient un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Cela inclut les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les patients présentant des déséquilibres électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies, des troubles de la conduction et les patients recevant des antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des déséquilibres électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration.

La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car les données disponibles chez ces patients sont limitées.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4

Le nélupitant est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et il peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, par exemple le docétaxel (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter une augmentation de la toxicité des médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, dont l'irinotécan. De plus, le nélupitant peut également modifier l'efficacité des médicaments de chimiothérapie qui nécessitent une activation métabolique par le CYP3A4.

Excipients

Ce médicament contient 7 mg de sorbitol (E420) par gélule.

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (E420) (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (E420) (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol (E420) dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Ce médicament contient également 20 mg de saccharose par gélule. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Il peut également contenir des traces de lécithine de soja. Par conséquent, les patients présentant une hypersensibilité connue à l'arachide ou au soja doivent être surveillés étroitement afin que des signes de réaction allergique puissent être détectés (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En cas d'administration concomitante du nélupitant/palonosétron gélules avec un autre inhibiteur du CYP3A4, la concentration plasmatique de nélupitant peut être augmentée. En cas d'administration concomitante de ce médicament avec des médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4, la concentration plasmatique de nélupitant peut être diminuée et cela peut entraîner une diminution de l'efficacité. Ce médicament peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par le CYP3A4.

Chez l'Homme, le nélupitant est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique par le CYP3A4, avec une élimination rénale marginale. À la dose de 300 mg chez l'Homme, le nélupitant est un substrat et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le palonosétron est éliminé par excréition rénale et par les voies métaboliques de plusieurs isoenzymes CYP. Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Selon les études *in vitro*, le palonosétron n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Interactions entre le nélupitant oral et le palonosétron oral

Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes entre le nélupitant oral et le palonosétron oral.

Interactions avec les substrats du CYP3A4

Dexaméthasone

L'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg de nélupitant avec la dexaméthasone (20 mg le jour 1, puis 8 mg deux fois par jour du jour 2 au jour 4) a augmenté significativement l'exposition à la dexaméthasone de façon temps- et dose-dépendante. L'ASC₀₋₂₄ (jour 1), l'ASC₂₄₋₃₆ (jour 2) et les ASC₈₄₋₁₀₈ et ASC_{84-∞} (jour 4) de la dexaméthasone ont été augmentées de 2,4 fois après l'administration concomitante de 300 mg de nélupitant. Le profil pharmacocinétique du nélupitant administré en association avec la dexaméthasone n'a pas été modifié.

Par conséquent, la dose de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec le nélupitant/palonosétron gélules (voir rubrique 4.2).

Médicaments de chimiothérapie (docétaxel, étoposide, cyclophosphamide)

L'exposition au docétaxel et à l'étoposide a été augmentée de respectivement 37 % et 21 % après administration concomitante avec le nélupitant/palonosétron gélules. Il n'a pas été observé d'effet uniforme avec le cyclophosphamide après l'administration concomitante de nélupitant.

Contraceptifs oraux

Le nélupitant/palonosétron gélules administré avec une dose orale unique de 60 µg d'éthinylestradiol et 300 µg de lévonorgestrel n'a pas eu d'effet significatif sur l'ASC de l'éthinylestradiol et a augmenté de 1,4 fois l'ASC du lévonorgestrel ; des effets cliniques sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont peu probables. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique du nélupitant et du palonosétron.

Érythromycine et midazolam

L'exposition à l'érythromycine et au midazolam a été augmentée d'environ 1,3 fois et 2,4 fois respectivement lorsque chaque médicament était co-administré avec le nélupitant. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Le profil pharmacocinétique du nélupitant n'a pas été modifié par l'administration concomitante de midazolam ou d'érythromycine. Les effets potentiels de l'augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être pris en compte en cas d'administration concomitante de ces substances actives avec le nélupitant/palonosétron gélules.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs 5HT₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram ou l'escitalopram et les IRSN tels que la venlafaxine ou la duloxétine) (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'Akynzeo

Le nélupitant est métabolisé essentiellement par le CYP3A4 ; l'administration concomitante avec des médicaments qui inhibent ou induisent l'activité du CYP3A4 peut donc modifier les concentrations plasmatiques de nélupitant. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kéroconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée. De plus, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine.

Effet du kéroconazole et de la rifampicine

L'administration de kéroconazole, un inhibiteur du CYP3A4, avec le nélupitant/palonosétron gélules a augmenté de 1,8 fois l'ASC et de 1,3 fois la C_{max} du nélupitant par rapport à l'administration du nélupitant/palonosétron gélules seul. L'administration concomitante avec le kéroconazole n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron.

L'administration de rifampicine, un inducteur du CYP3A4, avec Akynzeo seul a diminué de 5,2 fois l'ASC et de 2,6 fois la C_{max} du nélupitant. L'administration concomitante de rifampicine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kéroconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée.

Autres interactions

Des interactions du nélupitant/palonosétron gélules avec les médicaments qui sont des substrats de la P-gp sont peu probables. Le nélupitant n'est pas un substrat de la P-gp. Il n'a pas été observé de modifications de la pharmacocinétique de la digoxine lorsque le nélupitant a été administré le jour 8 d'un traitement de 12 jours par la digoxine.

L'inhibition du transporteur d'efflux BCRP et de l'isoenzyme de glucuroconjugaaison UGT2B7 par le nélupitant et ses métabolites est peu probable et aurait peu de pertinence clinique.

Les données *in vitro* montrent que le nélupitant inhibe l'UGT2B7 ; l'importance de cet effet en clinique n'est pas établie. La prudence est recommandée en cas d'association du nélupitant avec un substrat de cette enzyme administré par voie orale (par exemple zidovudine, acide valproïque, morphine).

Les données *in vitro* semblent indiquer que le nélupitant inhibe l'efflux par le transporteur BCRP. La pertinence clinique de cet effet n'est pas établie.

Les données *in vitro* montrent que le nélupitant est un inhibiteur de la P-gp. Dans une étude menée chez des volontaires sains, le nélupitant n'a pas modifié l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, tandis qu'il a augmenté de 1,09 fois sa C_{max} [IC à 90 % : 0,9 ; 1,31]. Il n'est pas exclu que cet effet puisse être plus prononcé, et donc cliniquement pertinent, chez les patients atteints d'un cancer, en particulier chez ceux ayant une fonction rénale anormale. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'association du nélupitant avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran ou la colchicine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être ou devenir enceintes pendant le traitement par le nélupitant/palonosétron gélules. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes non ménopausées avant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement par ce médicament.

Grossesse

Nélupitant

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du nélupitant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes chez le lapin sans marge de sécurité (voir rubrique 5.3).

Palonosétron

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le nélupitant/palonosétron gélules est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le palonosétron ou le nélupitant sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Le nélupitant/palonosétron gélules ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ce médicament et pendant un mois après la dernière dose.

Fertilité

Nélupitant

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité dans les études effectuées chez l'animal.

Palonosétron

Une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été observée dans une étude chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le nélupitant/palonosétron gélules a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament pouvant provoquer des étourdissements, une somnolence ou une fatigue, les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables fréquents rapportés avec le nélupitant/palonosétron gélules étaient des céphalées (3,6 %), une constipation (3,0 %) et une fatigue (1,2 %). Aucun de ces événements n'a été grave.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et fréquence.

Les fréquences sont classées selon la convention suivante :
très fréquent ($\geq 1/10$) ;

fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ;
peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ;
rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ;
très rare ($< 1/10\,000$) ;
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares
<i>Infections et infestations</i>			Cystite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Neutropénie	Leucopénie
		Leucocytose	Lymphocytose
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
<i>Affections psychiatriques</i>		Insomnie	Psychose aiguë
			Modifications de l'humeur
			Troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Sensations vertigineuses	Hypoesthésie
			Somnolence
<i>Affections oculaires</i>			Conjonctivite
			Vision trouble
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertiges	Acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>		Bloc auriculo-ventriculaire du 1 ^{er} degré	Arythmies
		Cardiomyopathie	Bloc auriculo-ventriculaire du 2 ^e degré
		Troubles de la conduction	Bloc de branche gauche
		Tachycardie	Bloc de branche droit
			Insuffisance mitrale
			Ischémie myocardique
			Extrasystoles ventriculaires
<i>Affections vasculaires</i>		Hypertension	Bouffées congestives
			Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Hoquet	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation	Distension abdominale	Bouche sèche
		Douleurs abdominales	Dysphagie
		Diarrhée	Éructations
		Dyspepsie	Hémorroïdes
		Flatulences	Langue saburrale
		Nausées	Vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Alopécie	Érythème
		Urticaire	Prurit
			Rash
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Dorsalgies
			Douleur dans les membres

Classe de système d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue	Asthénie	Sensation de chaleur
			Douleur thoracique non cardiaque
			Dysgueusie médicamenteuse
<i>Investigations</i>		Élévation des transaminases hépatiques	Élévation de la bilirubinémie
		Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Augmentation du taux sanguin de créatine kinase
		Élévation de la créatininémie	Augmentation du taux sanguin de créatine kinase MB
		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	Augmentation du taux d'urée sanguine
			Sous-décalage du segment ST à l'ECG
			Anomalies du segment ST-T à l'ECG
			Augmentation du taux sanguin de myoglobine
			Augmentation du nombre de neutrophiles
			Élévation du taux de troponine

Les données depuis la commercialisation indiquent que le profil d'effets indésirables est généralement similaire à celui observé dans les études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Nétupitant :

Aucun des effets indésirables fréquents n'est imputable au nétupitant, le nouveau composant de l'association fixe.

Palonosétron :

Des cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de palonosétron 0,75 mg.

De plus, des effets indésirables d'œdème oculaire, de dyspnée et de myalgies ont été rapportés avec le palonosétron oral, mais n'ont pas été observés au cours du développement de ce médicament. Tous ces effets indésirables ont été peu fréquents.

De très rares cas d'anaphylaxie, de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et de choc ont été rapportés lors de l'utilisation de palonosétron intraveineux après la commercialisation. Les signes peuvent être : urticaire, prurit, angioédème, hypotension, constriction pharyngée, oppression thoracique, dyspnée, perte de conscience.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés. Les signes peuvent être : tremblement, agitation, hypersudation, myoclonies, hypertonie et fièvre.

Association nötupitant/palonosétron gélules :

Ce médicament peut contenir des traces de lécithine de soja. Par conséquent, les patients présentant une hypersensibilité connue à l'arachide ou au soja doivent être étroitement surveillés afin que des signes de réaction allergique puissent être détectés. Les signes peuvent être : urticaire, éruption cutanée, prurit, difficultés pour respirer ou déglutir, gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et parfois chute de la pression artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Selon les données chez des volontaires sains ayant reçu le nötupitant oral 600 mg en association avec le palonosétron 1,50 mg, les symptômes aigus possibles d'un surdosage sont : céphalées, sensations vertigineuses, constipation, anxiété, palpitations, humeur euphorique et douleurs dans les jambes. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être arrêtée et un traitement symptomatique et de soutien général et une surveillance doivent être instaurés. En raison de l'action antiémétique du nötupitant et du palonosétron, l'induction des vomissements par un médicament peut ne pas être efficace. Il n'a pas été réalisé d'études de la dialyse. Cependant, du fait du grand volume de distribution du palonosétron et du nötupitant, il est peu probable que la dialyse soit efficace en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT₃),
Code ATC : A04AA55

Mécanisme d'action

Le nötupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs à la neurokinine 1/substance P (NK₁) humains.

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ayant une forte affinité de liaison à ces récepteurs et peu ou pas d'affinité pour les autres récepteurs. Les médicaments de chimiothérapie induisent des nausées et vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine active alors les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres vagales afférentes pour déclencher le réflexe de vomissement.

Les vomissements retardés ont été associés à l'activation par la substance P des récepteurs à la neurokinine 1 (NK₁) de la famille des tachykinines (largement distribués dans le système nerveux central et périphérique). Comme le montrent les études *in vitro* et *in vivo*, le nötupitant inhibe les réponses induites par la substance P.

Le nötupitant traverse la barrière hémato-encéphalique, avec un taux d'occupation des récepteurs NK₁ de respectivement 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % et 76,0 % dans le striatum 6, 24, 48, 72 et 96 heures après administration de 300 mg de nötupitant.

Efficacité et sécurité cliniques

Il a été démontré lors de deux études pivots distinctes que l'administration par voie orale d'Akynzeo en association avec la dexaméthasone prévient les nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies hautement et modérément émétisantes.

Étude dans les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE)

Dans une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 694 patients, l'efficacité et la sécurité de doses uniques de nélutipant oral en association avec le palonosétron oral ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron chez des patients atteints d'un cancer recevant un protocole de chimiothérapie comportant le cisplatine (dose médiane : 75 mg/m²). L'efficacité d'Akynzeo a été évaluée chez 135 patients qui avaient reçu une dose orale unique (nélutipant 300 mg et palonosétron 0,5 mg) et 136 patients qui avaient reçu le palonosétron oral 0,5 mg seul.

Le tableau ci-dessous présente les schémas thérapeutiques pour les groupes Akynzeo et palonosétron 0,5 mg.

Tableau 2 : Schéma du traitement antiémétique oral – Étude dans les CHE

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 4
Akynzeo	Akynzeo (nélutipant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Dexaméthasone 8 mg une fois par jour
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Dexaméthasone 8 mg deux fois par jour

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse complète (RC) (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et pas de recours à un médicament de secours) dans les 120 heures (phase totale) suivant le début de l'administration de la chimiothérapie hautement émétisante.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine répondeurs, par groupe de traitement et phase

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Critère principal			
Réponse complète			
Phase totale [§]	89,6	76,5	0,004
Principaux critères secondaires			
Réponse complète			
Phase aiguë [‡]	98,5	89,7	0,007
Phase retardée [†]	90,4	80,1	0,018
Absence de vomissements			
Phase aiguë	98,5	89,7	0,007
Phase retardée	91,9	80,1	0,006
Phase totale	91,1	76,5	0,001

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Absence de nausées significatives			
Phase aiguë	98,5	93,4	0,050
Phase retardée	90,4	80,9	0,004
Phase totale	89,6	79,4	0,021

[‡] Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration de cisplatine.

[†] Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

[§] Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

Étude dans les chimiothérapies modérément émétisantes (CME)

Dans une étude de supériorité multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, en groupes parallèles, l'efficacité et la sécurité d'une dose orale unique d'Akynzeo ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez des patients atteints d'un cancer qui devaient recevoir le premier cycle programmé d'un protocole à base d'anthracycline et de cyclophosphamide pour le traitement d'une tumeur solide. Au moment de l'étude, les protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et le cyclophosphamide étaient considérés comme modérément émétisants. Des recommandations récentes ont classifié dorénavant ces protocoles comme hautement émétisants.

Tous les patients ont reçu une dose orale unique de dexaméthasone.

Tableau 4 : Schéma du traitement antiémétique oral – Étude dans les CME

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 3
Akynzeo	Akynzeo (nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Pas de traitement antiémétique
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Pas de traitement antiémétique

À l'issue du cycle 1, les patients avaient l'option de participer à une extension sur plusieurs cycles, en recevant le même traitement que celui attribué pendant le cycle 1. Il n'y avait pas de limite prédefinie du nombre de cycles consécutifs répétés pour un patient. Au total, 1 450 patients (Akynzeo, n = 725 ; palonosétron, n = 725) ont reçu le traitement à l'étude. Sur ceux-ci, 1 438 patients (98,8 %) ont terminé le cycle 1 et 1 286 patients (88,4 %) ont poursuivi le traitement dans l'extension sur plusieurs cycles. Au total, 907 patients (62,3 %) ont terminé l'extension sur plusieurs cycles jusqu'à un maximum de huit cycles de traitement.

Au total, 724 patients (99,9 %) recevaient le cyclophosphamide. Tous les patients étaient traités de plus par la doxorubicine (68 %) ou l'épirubicine (32 %).

Le critère d'efficacité principal était le taux de RC dans la phase retardée, 25 à 120 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide répondeurs, par groupe de traitement et phase – cycle 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosétron 0,5 mg N = 725 %	Valeur p*
Critère principal			
Réponse complète			
Phase retardée [†]	76,9	69,5	0,001
Principaux critères secondaires			
Réponse complète			
Phase aiguë [‡]	88,4	85,0	0,047
Phase totale [§]	74,3	66,6	0,001
Absence de vomissements			
Phase aiguë	90,9	87,3	0,025
Phase retardée	81,8	75,6	0,004
Phase totale	79,8	72,1	< 0,001
Absence de nausées significatives			
Phase aiguë	87,3	87,9	NS
Phase retardée	76,9	71,3	0,014
Phase totale	74,6	69,1	0,020

* Valeur p d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification par tranche d'âge et région.

‡ Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

† Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

§ Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

Les patients ont poursuivi dans l'extension sur plusieurs cycles pendant un maximum de 7 cycles de chimiothérapie supplémentaires. L'activité antiémétique d'Akynzeo a été maintenue pendant tous les cycles répétés chez les patients poursuivant le traitement lors de chacun des cycles.

L'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide du questionnaire *Functional Living Index–Emesis* (FLIE). Le pourcentage de patients ayant un score « pas d'impact dans l'ensemble sur la vie quotidienne » était supérieur de 6,3 % (valeur p = 0,005) dans le groupe Akynzeo (78,5 %) par rapport au groupe palonosétron (72,1 %).

Étude de la sécurité sur plusieurs cycles chez des patients recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante

Dans une étude séparée, 413 patients au total recevant le premier cycle et des cycles répétés de chimiothérapie (incluant des protocoles à base de carboplatine, de cisplatine, d'oxaliplatin et de doxorubicine) ont été randomisés pour recevoir Akynzeo (n = 309) ou l'aprépitant et le palonosétron (n = 104). Au total, 412 patients ont reçu le traitement à l'étude (Akynzeo, n = 309 ; aprépitant and palonosétron, n = 104). La sécurité et l'efficacité ont été maintenues pendant tous les cycles.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Akynzeo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses à base de cisplatine hautement émétisantes et aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Nétopicétant

Il n'existe pas de données concernant la biodisponibilité absolue du nétopicétant chez l'homme ; sur la base des données de deux études menées avec le nétopicétant intraveineux, il est estimé que la biodisponibilité chez l'homme est supérieure à 60 %.

Dans les études à doses orales uniques, le nétopicétant était mesurable dans le plasma 15 minutes à 3 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques suivaient un processus d'absorption de premier ordre, la C_{max} étant atteinte en 5 heures environ. Il a été observé une augmentation plus que dose-proportionnelle des paramètres C_{max} et ASC pour les doses allant de 10 mg à 300 mg.

Après administration d'une dose orale unique de nétopicétant 300 mg chez 82 volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du nétopicétant était de 486 ± 268 ng/mL (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) médian de 5,25 heures ; l'ASC était de $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/mL. Dans une analyse combinée, l'exposition au nétopicétant était plus élevée chez les femmes que chez les hommes ; la C_{max} était augmentée de 1,31 fois, l'ASC de 1,02 fois et la demi-vie de 1,36 fois.

Après administration avec un repas riche en graisses, l'ASC_{0-∞} et la C_{max} ont été augmentées de respectivement 1,1 fois et 1,2 fois.

Palonosétron

Après administration orale, le palonosétron est bien absorbé, sa biodisponibilité absolue atteignant 97 %. Après administration de doses orales uniques avec une solution tamponnée chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique *versus* temps (ASC_{0-∞}) étaient dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 3,0 à 80 mcg/kg.

Après administration d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez 36 hommes et femmes volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de $0,81 \pm 1,66$ ng/mL (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de $5,1 \pm 1,7$ heures. L'ASC moyenne était plus élevée de 35 % et la C_{max} moyenne de 26 % chez les femmes (n = 18) que chez les hommes (n = 18). Chez 12 patients atteints d'un cancer ayant reçu une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg une heure avant la chimiothérapie, la C_{max} était de $0,93 \pm 0,34$ ng/mL et le T_{max} de $5,1 \pm 5,9$ heures. L'ASC était plus élevée de 30 % chez les patients atteints d'un cancer que chez les volontaires sains. Un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC du palonosétron oral.

Distribution

Nétopicétant

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg chez des patients atteints d'un cancer, l'élimination du nétopicétant a été caractérisée par un modèle bicompartimental, avec une clairance systémique médiane estimée de 20,5 l/h et un grand volume de distribution dans le compartiment central (486 litres). La liaison du nétopicétant et de ses deux principaux métabolites M1 et M3 aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99 % aux concentrations allant de 10 ng/mL à 1 500 ng/mL. La liaison aux protéines plasmatiques du troisième principal métabolite, M2, est supérieure à 97 %.

Palonosétron

Le volume de distribution du palonosétron est d'environ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. La liaison du palonosétron aux protéines plasmatiques est d'environ 62 %.

Biotransformation

Nétopicétant

Après administration de doses orales de nétopicétant ≥ 30 mg, trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain (le dérivé desméthyl, M1 ; le dérivé N-oxyde, M2 ; le dérivé OH-méthyle, M3). Les

études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, les CYP2D6 et CYP2C9, sont impliqués dans le métabolisme du nélutipitant. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de nélutipitant, les rapports moyens concentration plasmatique de nélutipitant/radioactivité plasmatique étaient de 0,13 à 0,49 pendant la période de 96 heures post-dose. Les rapports étaient dose-dépendants, avec des valeurs diminuant progressivement après 24 heures post-dose, ce qui indique que le nélutipitant est métabolisé rapidement. La C_{max} moyenne des métabolites M1, M2 et M3 représentait environ 11 %, 47 % et 16 % respectivement de celle de la molécule mère ; l'ASC de M2 était la plus faible par rapport à celle de la molécule mère (14 %), tandis que les ASC de M1 et M3 représentaient environ 29 % et 33 % respectivement de celle de la molécule mère. Les métabolites M1, M2 et M3 étaient tous pharmacologiquement actifs dans un modèle animal de pharmacodynamie, dans lequel M3 était le plus actif et M2 le moins actif.

Palonosétron

Le palonosétron est éliminé par plusieurs voies, 50 % environ étant métabolisés pour former deux métabolites principaux : le N-oxyde-palonosétron et le 6-S-hydroxy-palonosétron. Ces métabolites possèdent chacun moins de 1 % de l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT₃ du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4 et le CYP1A2, sont impliqués dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques cliniques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6.

Élimination

Nélutipitant

Après administration d'une dose unique d'Akynzeo, le nélutipitant est éliminé de façon multi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination apparente moyenne de 88 heures chez les patients atteints d'un cancer.

La clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante des molécules apparentées au nélutipitant. La fraction moyenne d'une dose orale de nélutipitant éliminée sous forme inchangée dans les urines est inférieure à 1 % ; au total, 3,95 % et 70,7 % de la dose radioactive sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement.

Environ la moitié de la radioactivité administrée par voie orale sous forme de [¹⁴C]-nélutipitant est récupérée dans les urines et les fèces dans les 120 heures suivant l'administration. Il est estimé que l'élimination par les deux voies est terminée le jour 29 ou 30 post-dose.

Palonosétron

Après administration d'une dose orale unique de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosétron chez 6 volontaires sains, 85 % à 93 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et 5 % à 8 % dans les fèces. La quantité de palonosétron éliminé sous forme inchangée dans les urines représentait environ 40 % de la dose administrée. Après administration de palonosétron 0,5 mg capsules molles, la demi-vie terminale d'élimination ($t_{1/2}$) était de 37 ± 12 heures (moyenne \pm ET) chez les volontaires sains et de 48 ± 19 heures chez les patients atteints d'un cancer. Après administration d'une dose unique d'environ 0,75 mg de palonosétron intraveineux, la clairance corporelle totale chez les volontaires sains était de 160 ± 35 mL/h/kg (moyenne \pm ET) et la clairance rénale de $66,5 \pm 18,2$ mL/h/kg.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Nélutipitant

Les concentrations maximales et l'exposition totale au nélutipitant étaient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 8), modérée (n = 8) et sévère (n = 2) par rapport aux volontaires sains appariés, bien qu'il ait été observé une variabilité individuelle importante, tant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les volontaires sains. L'exposition au nélutipitant (C_{max} , ASC_{0-t} et $ASC_{0-\infty}$) était supérieure de respectivement 11 %, 28 % et 19 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 70 %, 88 % et 143 % chez les patients présentant

une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées.

Palonosétron

Par rapport aux volontaires sains, l'insuffisance hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron. Bien que la demi-vie d'élimination terminale et l'exposition systémique moyenne du palonosétron soient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une réduction de la dose n'est pas justifiée.

Insuffisance rénale

Nétopitant

Il n'a pas été mené d'études spécifiques pour évaluer le nétopitant chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans l'étude ADME, moins de 5 % de toutes les substances apparentées au nétopitant ont été excrétées dans les urines et moins de 1 % de la dose de nétopitant a été éliminée sous forme inchangée dans les urines ; par conséquent, l'accumulation du nétopitant ou de ses métabolites après une dose unique serait négligeable. De plus, l'étude de pharmacocinétique de population n'a pas montré de corrélation entre les paramètres PK du nétopitant et les marqueurs de l'insuffisance rénale.

Palonosétron

L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L'exposition systémique totale au palonosétron intraveineux est augmentée d'environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. Dans une étude PK de population, la clairance du palonosétron était diminuée chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (Cl_{CR}), mais cette réduction ne devrait pas entraîner une modification significative de l'exposition au palonosétron.

Par conséquent, Akyenzeo peut être administré sans adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Ni le nétopitant ni le palonosétron n'ont été évalués chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Palonosétron

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les études précliniques indiquent que le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. Une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été associée au palonosétron lors d'une étude de toxicité à doses répétées par voie orale d'une durée d'un mois chez le rat. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et foetal, la parturition et le développement postnatal. Il n'existe que des données limitées d'études effectuées chez l'animal concernant le passage transplacentaire (voir rubrique 4.6). Le palonosétron n'est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 15 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasies endocrinianes (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullo-surrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais du fait des doses élevées utilisées et puisque le médicament est destiné à une administration unique chez l'homme, ces observations sont considérées comme n'ayant pas de signification clinique.

Nétupitant et association avec le palonosétron

Dans les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration unique et répétée, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Une phospholipidose (macrophages spumeux) a été observée après administrations répétées de nétupitant chez le rat et le chien. Les effets ont été réversibles ou partiellement réversibles après la période de récupération. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Les études précliniques indiquent que le nétupitant et ses métabolites et l'association avec le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peuvent bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. Les études de reproduction chez l'animal menées avec le nétupitant n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la parturition ou le développement postnatal. Une augmentation de l'incidence de malposition des membres et des pattes, de sternèbres soudées et d'agénésie du lobe pulmonaire accessoire a été observée chez les fœtus après administration quotidienne de nétupitant chez des lapines à des doses $\geq 10 \text{ mg/kg/jour}$ pendant la période d'organogenèse. Dans une étude pilote de recherche de dose chez le lapin, une fissure palatine, une microptalmie et une aphakie ont été observées chez quatre fœtus d'une portée, dans le groupe de dose 30 mg/kg/jour. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue. Il n'existe pas de données d'études effectuées chez l'animal avec le nétupitant concernant le passage transplacentaire et l'allaitement. Le nétupitant n'est pas mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Nétupitant comprimés

Cellulose microcristalline (E460)
Esters de saccharose et d'acide laurique
Povidone K-30
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale hydratée
Fumarate de stéaryl sodique
Stéarate de magnésium

Palonosétron capsules molles

Contenu de la capsule molle

Monocaprylocaprate de glycérol (type I)
Glycérol
Oléate de polyglycérol
Eau purifiée
Butylhydroxyanisole (E320)

Enveloppe de la capsule molle

Gélatine
Glycérol
Sorbitol (E420)
1,4-sorbitane
Dioxyde de titane (E171)

Enveloppe de la gélule :

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme laque (partiellement estérifiée)

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène-glycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette alu/alu.

Boîte d'une gélule ou de 4 x 1 gélule en plaquette perforée pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mai 2015

Date du dernier renouvellement : 9 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant (sous forme de chlorhydrate de chlorure), ce qui correspond à 197,5 mg de nélupitant, et 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution contient 4,7 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 3,95 mg de nélupitant et 0,005 mg de palonosétron.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient environ 24,8 mg de sodium.

Après reconstitution et dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), la solution finale contient environ 202 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre amorphe de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Akynzeo est indiqué chez les adultes dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine;
- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 235 mg/0,25 mg (le contenu d'un flacon de poudre reconstitué et dilué), administrée en perfusion de 30 minutes, commençant environ 30 minutes avant le début de chaque cycle de chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec la solution utilisée pour la dilution afin de garantir l'administration totale de la dose du médicament.

La dose recommandée de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec l'association fosnétupitant/chlorhydrate de palonosétron (voir la rubrique 4.5 et le schéma d'administration dans les études cliniques à la rubrique 5.1).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. La prudence s'impose en cas d'utilisation de ce médicament chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison de la longue demi-vie des substances actives et de l'expérience limitée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. L'élimination rénale du nétupitant est négligeable. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron.

L'exposition systémique totale au palonosétron administré par voie intraveineuse est augmentée d'environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. La pharmacocinétique du palonosétron ou du nétupitant n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse et il n'existe pas de données concernant l'efficacité ou la sécurité de l'association fosnétupitant/chlorhydrate de palonosétron dans cette population. Par conséquent, son utilisation chez ces patients doit être évitée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score 5 à 8 de Child-Pugh). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées. L'exposition au nétupitant pouvant être augmentée en cas d'insuffisance hépatique sévère, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Akynzeo chez les enfants âgés d'un mois à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie intraveineuse. L'administration doit de préférence être effectuée en perfusion intraveineuse sans verrou de 30 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Constipation

Le palonosétron pouvant augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration (voir rubrique 4.8).

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]. Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Une étude ECG a été menée chez des hommes et femmes adultes volontaires sains avec le nélupitant oral aux doses de 200 mg ou 600 mg, administré en association avec le palonosétron oral 0,5 mg ou 1,5 mg respectivement. L'étude n'a pas montré d'effets cliniquement importants sur les paramètres de l'ECG : l'estimation ponctuelle la plus importante de l'intervalle QTc corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était de 7,0 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 8,8 ms), observée 16 heures après l'administration de doses suprathérapeutiques (600 mg de nélupitant et 1,5 mg de palonosétron). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des estimations ponctuelles de l'intervalle QTcI corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était constamment dans les 10 ms à tous les temps d'évaluation pendant les deux jours suivant l'administration du médicament.

Cependant, puisque l'association nélupitant/chlorhydrate de palonosétron contient un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Cela inclut les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les patients présentant des déséquilibres électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradycardies, des troubles de la conduction et les patients recevant des antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des déséquilibres électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pour la prévention des nausées et vomissements au cours des jours suivant la chimiothérapie s'il n'est pas associé à l'administration d'une autre chimiothérapie.

Il ne doit pas être utilisé pour traiter les nausées et vomissements après la chimiothérapie.

La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car les données disponibles chez ces patients sont limitées.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4

Le nélupitant est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et il peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, par exemple le docétaxel (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter une augmentation de la toxicité des médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, dont l'irinotécan. De plus, le nélupitant peut également modifier l'efficacité des médicaments de chimiothérapie qui nécessitent une activation métabolique par le CYP3A4.

Excipients

Ce médicament contient environ 24,8 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,24 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Après reconstitution et dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), la solution finale contient environ 202 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 10,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse, le fosnétupitant est transformé rapidement en nétupitant. Après l'administration intraveineuse de fosnétupitant, des interactions avec les substances actives qui interagissent avec le nétupitant oral sont susceptibles de se produire. Les informations ci-dessous sont issues des études menées avec le nétupitant oral et de celles menées avec le fosnétupitant administré par voie intraveineuse.

Chez l'Homme, le nétupitant est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique par le CYP3A4, avec une élimination rénale marginale. À la dose de 300 mg chez l'Homme, le nétupitant est un substrat et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le palonosétron est éliminé par excréition rénale et par les voies métaboliques de plusieurs isoenzymes CYP. Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Selon les études *in vitro*, le palonosétron n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 aux concentrations thérapeutiques.

Interactions entre le nétupitant oral et le palonosétron oral

Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes entre le nétupitant oral et le palonosétron oral.

Interactions avec les substrats du CYP3A4

Dexaméthasone

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 300 mg de nétupitant ou d'une dose intraveineuse unique de 235 mg de fosnétupitant avec la dexaméthasone (20 mg le jour 1, puis 8 mg deux fois par jour du jour 2 au jour 4) a augmenté significativement l'exposition à la dexaméthasone de façon temps- et dose-dépendante. L'ASC_{84-∞} (jour 4) de la dexaméthasone a été augmentée de 2,4 fois après l'administration concomitante de 300 mg de nétupitant ou de 235 mg de fosnétupitant. Le profil pharmacocinétique du nétupitant administré en association avec la dexaméthasone n'a pas été modifié.

Par conséquent, la dose de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec l'association fosnétupitant/chlorhydrate de palonosétron (voir rubrique 4.2).

Médicaments de chimiothérapie (docétaxel, étoposide, cyclophosphamide)

L'exposition au docétaxel et à l'étoposide a été augmentée de respectivement 37 % et 21 % après administration concomitante avec l'association nétupitant/palonosétron gélules. Il n'a pas été observé d'effet uniforme avec le cyclophosphamide après l'administration concomitante de nétupitant.

Contraceptifs oraux

L'association nétupitant/palonosétron gélules administrée par voie orale avec une dose orale unique de 60 µg d'éthinylestradiol et 300 µg de lévonorgestrel n'a pas eu d'effet significatif sur l'ASC de l'éthinylestradiol et a augmenté de 1,4 fois l'ASC du lévonorgestrel ; des effets cliniques sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont peu probables. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique du nétupitant et du palonosétron.

Érythromycine et midazolam

L'exposition à l'érythromycine et au midazolam a été augmentée d'environ 1,3 fois et 2,4 fois respectivement lorsque chaque médicament était co-administré avec le nétupitant administré par voie orale. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Le profil pharmacocinétique du nétupitant n'a pas été modifié par l'administration concomitante de midazolam ou d'érythromycine. Les effets potentiels de l'augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent

être pris en compte en cas d'administration concomitante de ces substances actives avec l'association nétupitant/chlorhydrate de palonosétron.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram ou l'escitalopram et les IRSN tels que la venlafaxine ou la duloxétine) (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'Akynzeo

Le nétupitant est métabolisé essentiellement par le CYP3A4 ; l'administration concomitante avec des médicaments qui inhibent ou induisent l'activité du CYP3A4 peut donc modifier les concentrations plasmatiques de nétupitant. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kéroconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée. De plus, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'éverolimus, l'alfentanil, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine.

Effet du kéroconazole et de la rifampicine

L'administration de kéroconazole, un inhibiteur du CYP3A4, avec l'association nétupitant/palonosétron, sous forme de gélules, administrée par voie orale a augmenté de 1,8 fois l'ASC et de 1,3 fois la C_{max} du nétupitant par rapport à l'administration d'Akynzeo seul.

L'administration concomitante avec le kéroconazole n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron.

L'administration de rifampicine, un inducteur du CYP3A4, avec Akynzeo par voie orale seul a diminué de 5,2 fois l'ASC et de 2,6 fois la C_{max} du nétupitant. L'administration concomitante de rifampicine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kéroconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée.

Autres interactions

Des interactions de l'association de fosnétupitant/palonosétron poudre pour solution à diluer pour perfusion avec les médicaments qui sont des substrats de la P-gp sont peu probables. Le nétupitant n'est pas un substrat de la P-gp. Il n'a pas été observé de modifications de la pharmacocinétique de la digoxine lorsque le nétupitant a été administré le 8^{ème} jour d'un traitement de 12 jours par la digoxine. L'inhibition par le fosnétupitant, le nétupitant et ses métabolites du transporteur d'efflux BCRP est peu probable et aurait peu de pertinence clinique.

Les données *in vitro* montrent que le fosnétupitant inhibe les UGT2B7 et UGT2B15 et que le nétupitant inhibe l'UGT2B7 ; l'ampleur de cet effet en clinique n'est pas établie. La prudence est donc recommandée en cas d'association du nétupitant et du fosnétupitant avec un substrat de cette enzyme administré par voie orale (par exemple zidovudine, acide valproïque, morphine).

Les données *in vitro* semblent indiquer que le nétupitant inhibe l'efflux par le transporteur BCRP. La pertinence clinique de cet effet n'est pas établie.

Les données *in vitro* montrent que le nétupitant est un inhibiteur de la P-gp. Dans une étude menée chez des volontaires sains, le nétupitant n'a pas modifié l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, tandis qu'il a augmenté de 1,09 fois sa C_{max} [IC à 90 % : 0,9 ; 1,31]. Il n'est pas exclu que cet effet puisse être plus prononcé, et donc cliniquement pertinent, chez les patients atteints d'un cancer, en particulier chez ceux ayant une fonction rénale altérée. Par conséquent, la prudence est

recommandée en cas d'association du nélupitant avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran ou la colchicine.

Interactions pharmacodynamiques

Akynzeo contient un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, le palonosétron, qui peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT, incluant, mais sans s'y limiter : lévofloxacine, amitriptyline, alfuzosine, azithromycine, trioxyde d'arsenic (voir rubrique 4.4). De plus, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de fosnélupitant/palonosétron avec des médicaments connus pour induire une hypokaliémie, tels que l'ampicilline, l'albutérol, la terbutaline, le furosémide, les diurétiques thiazidiques, ou avec des médicaments connus pour induire une bradycardie, tels que les bêta-bloquants, le vérapamil, le diltiazem, les digitaliques et les antiarythmiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être ou devenir enceintes pendant le traitement par l'association fosnélupitant/palonosétron poudre pour solution à diluer pour perfusion. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes non ménopausées avant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement par ce médicament.

Grossesse

Fosnélupitant

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du fosnélupitant ou du nélupitant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes chez le lapin sans marge de sécurité (voir rubrique 5.3).

Palonosétron

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Akynzeo est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le palonosétron ou le nélupitant sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Akynzeo ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ce médicament et pendant un mois après la dernière dose.

Fertilité

Fosnélupitant

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité dans les études effectuées chez l'animal.

Palonosétron

Une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été observée dans une étude chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Akynzeo a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament pouvant provoquer des étourdissements, une somnolence ou une fatigue, les patients

doivent être avertis qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables fréquents rapportés avec Akynzeo étaient des céphalées (3,6 %), une constipation (3,0 %) et une fatigue (1,2 %). Aucun de ces événements n'a été grave.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence.

Les fréquences sont classées selon la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$) ;

fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ;

peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ;

rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ;

très rare ($< 1/10\,000$) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares
<i>Infections et infestations</i>			Cystite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Neutropénie	Leucopénie
		Leucocytose	Lymphocytose
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
<i>Affections psychiatriques</i>		Insomnie	Psychose aiguë
			Modifications de l'humeur
			Troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Sensations vertigineuses	Hypoesthésie
			Somnolence
<i>Affections oculaires</i>			Conjonctivite
			Vision trouble
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertiges	Acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>		Bloc auriculo-ventriculaire du 1 ^{er} degré	Arythmies
		Cardiomyopathie	Bloc auriculo-ventriculaire du 2 ^e degré
		Troubles de la conduction	Bloc de branche gauche
		Tachycardie	Bloc de branche droit
			Insuffisance mitrale
			Ischémie myocardique
			Extrasystoles ventriculaires
<i>Affections vasculaires</i>		Hypertension	Bouffées congestives
			Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Hoquet	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation	Distension abdominale	Bouche sèche
		Douleurs abdominales	Dysphagie
		Diarrhée	Éructations
		Dyspepsie	Hémorroïdes
		Flatulences	Langue saburrale
		Nausées	Vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Alopécie	Érythème
		Urticaire	Prurit
			Rash
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Dorsalgies
			Douleur dans les membres

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue	Asthénie	Sensation de chaleur
			Douleur thoracique non cardiaque
			Dysgueusie médicamenteuse
<i>Investigations</i>		Élévation des transaminases hépatiques	Élévation de la bilirubinémie
		Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Augmentation du taux sanguin de créatine kinase
		Élévation de la créatininémie	Augmentation du taux sanguin de créatine kinase MB
		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	Augmentation du taux d'urée sanguine
			Sous-décalage du segment ST à l'ECG
			Anomalies du segment ST-T à l'ECG
			Augmentation du taux sanguin de myoglobine
			Augmentation du nombre de neutrophiles
			Élévation du taux de troponine

Les données depuis la commercialisation indiquent que le profil d'effets indésirables est généralement similaire à celui observé dans les études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Nétupitant :

Aucun des effets indésirables fréquents n'est imputable au nétupitant, le nouveau composant de l'association fixe.

Palonosétron :

Des cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de palonosétron 0,75 mg.

De plus, des cas d'œdème oculaire, de dyspnée et de myalgies ont été rapportés en tant qu'effets indésirables avec le palonosétron oral, mais n'ont pas été observés au cours du développement de l'association nétupitant/chlorhydrate de palonosétron. Tous ces effets indésirables ont été peu fréquents.

De très rares cas d'anaphylaxie, de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et de choc ont été rapportés lors de l'utilisation de palonosétron intraveineux après la commercialisation. Les signes peuvent être : urticaire, éruption cutanée, prurit, angioœdème, hypotension, constriction pharyngée, oppression thoracique, dyspnée, perte de conscience.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés avec le palonosétron seul. Les signes peuvent être : tremblement, agitation, hypersudation, myoclonies, hypertonie et fièvre.

Le profil de sécurité d'Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion était similaire à celui observé avec Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Selon les données chez des volontaires sains ayant reçu le nélupitant oral 600 mg en association avec le palonosétron 1,50 mg, les symptômes aigus possibles d'un surdosage sont : céphalées, sensations vertigineuses, constipation, anxiété, palpitations, humeur euphorique et douleurs dans les jambes. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être arrêtée et un traitement symptomatique et de soutien général et une surveillance doivent être instaurés. En raison de l'action antiémétique du nélupitant et du palonosétron, l'induction des vomissements par un médicament peut ne pas être efficace. Il n'a pas été réalisé d'études de la dialyse. Cependant, du fait du grand volume de distribution du palonosétron et du nélupitant, il est peu probable que la dialyse soit efficace en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT₃),
Code ATC : A04AA55

Mécanisme d'action

Le nélupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs à la neurokinine 1/substance P (NK₁) humains.

Le fosnélupitant est le promédicament du nélupitant et est transformé rapidement en nélupitant après administration par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ayant une forte affinité de liaison à ces récepteurs et peu ou pas d'affinité pour les autres récepteurs. Les médicaments de chimiothérapie induisent des nausées et vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine active alors les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres vagales afférentes pour déclencher le réflexe de vomissement.

Les vomissements retardés ont été associés à l'activation par la substance P des récepteurs à la neurokinine 1 (NK₁) de la famille des tachykinines (largement distribués dans le système nerveux central et périphérique). Comme le montrent les études *in vitro* et *in vivo*, le nélupitant inhibe les réponses induites par la substance P.

Le nélupitant traverse la barrière hémato-encéphalique, avec un taux d'occupation des récepteurs NK₁ de respectivement 92,5%, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % et 76,0 % dans le striatum 6, 24, 48, 72 et 96 heures après administration de 300 mg de nélupitant.

Efficacité et sécurité cliniques

Il a été démontré lors de deux études pivots distinctes que l'administration par voie orale d'Akynzeo en association avec la dexaméthasone prévient les nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies hautement et modérément émétisantes.

Étude dans les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE)

Dans une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 694 patients, l'efficacité et la sécurité de doses uniques de nélupitant oral en association avec le palonosétron oral ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron chez des patients atteints d'un cancer recevant un protocole de chimiothérapie comportant le cisplatine (dose médiane : 75 mg/m²). L'efficacité d'Akynzeo a été évaluée chez 135 patients qui avaient reçu une dose orale unique (nélupitant 300 mg et palonosétron 0,5 mg) et 136 patients qui avaient reçu le palonosétron oral 0,5 mg seul.

Le tableau 2 ci-dessous présente les schémas thérapeutiques pour les groupes Akynzeo et palonosétron 0,5 mg.

Tableau 2 : Schéma du traitement antiémétique oral – Étude dans les CHE

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 4
Akynzeo	Akynzeo (nélupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Dexaméthasone 8 mg une fois par jour
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Dexaméthasone 8 mg deux fois par jour

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse complète (RC) (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et pas de recours à un médicament de secours) dans les 120 heures (phase totale) suivant le début de l'administration de la chimiothérapie hautement émétisante.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine répondeurs, par groupe de traitement et phase

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Critère principal			
Réponse complète			
Phase totale [§]	89,6	76,5	0,004
Principaux critères secondaires			
Réponse complète			
Phase aiguë [‡]	98,5	89,7	0,007
Phase retardée [†]	90,4	80,1	0,018
Absence de vomissements			
Phase aiguë	98,5	89,7	0,007
Phase retardée	91,9	80,1	0,006
Phase totale	91,1	76,5	0,001
Absence de nausées significatives			
Phase aiguë	98,5	93,4	0,050
Phase retardée	90,4	80,9	0,004

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Phase totale	89,6	79,4	0,021

‡ Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration de cisplatine.

† Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

§ Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

Étude dans les chimiothérapies modérément émétisantes (CME)

Dans une étude de supériorité multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, en groupes parallèles, l'efficacité et la sécurité d'une dose orale unique d'Akynzeo ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez des patients atteints d'un cancer qui devaient recevoir le premier cycle programmé d'un protocole à base d'anthracycline et de cyclophosphamide pour le traitement d'une tumeur solide. Au moment de l'étude, les protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et le cyclophosphamide étaient considérés comme modérément émétisants. Des recommandations récentes ont classifié dorénavant ces protocoles comme hautement émétisants.

Tous les patients ont reçu une dose orale unique de dexaméthasone.

Tableau 4 : Schéma du traitement antiémétique oral – Étude dans les CME

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 3
Akynzeo	Akynzeo (nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Pas de traitement antiémétique
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Pas de traitement antiémétique

À l'issue du cycle 1, les patients avaient l'option de participer à une extension sur plusieurs cycles, en recevant le même traitement que celui attribué pendant le cycle 1. Il n'y avait pas de limite prédéfinie du nombre de cycles consécutifs répétés pour un patient. Au total, 1 450 patients (Akynzeo, n = 725 ; palonosétron, n = 725) ont reçu le traitement à l'étude. Sur ceux-ci, 1 438 patients (98,8 %) ont terminé le cycle 1 et 1 286 patients (88,4 %) ont poursuivi le traitement dans l'extension sur plusieurs cycles. Au total, 907 patients (62,3 %) ont terminé l'extension sur plusieurs cycles jusqu'à un maximum de huit cycles de traitement.

Au total, 724 patients (99,9 %) recevaient le cyclophosphamide. Tous les patients étaient traités de plus par la doxorubicine (68 %) ou l'épirubicine (32 %).

Le critère d'efficacité principal était le taux de RC dans la phase retardée, 25 à 120 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide répondeurs, par groupe de traitement et phase – cycle 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosétron 0,5 mg N = 725 %	Valeur p*
Critère principal			
Réponse complète			
Phase retardée [†]	76,9	69,5	0,001
Principaux critères secondaires			
Réponse complète			
Phase aiguë [‡]	88,4	85,0	0,047
Phase totale [§]	74,3	66,6	0,001
Absence de vomissements			
Phase aiguë	90,9	87,3	0,025
Phase retardée	81,8	75,6	0,004
Phase totale	79,8	72,1	< 0,001
Absence de nausées significatives			
Phase aiguë	87,3	87,9	NS
Phase retardée	76,9	71,3	0,014
Phase totale	74,6	69,1	0,020

* Valeur p d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification par tranche d'âge et région.

‡ Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

† Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

§ Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

Les patients ont poursuivi dans l'extension sur plusieurs cycles pendant un maximum de 7 cycles de chimiothérapie supplémentaires. L'activité antiémétique d'Akynzeo a été maintenue pendant tous les cycles répétés chez les patients poursuivant le traitement lors de chacun des cycles.

L'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide du questionnaire *Functional Living Index–Emesis* (FLIE). Le pourcentage de patients ayant un score « pas d'impact dans l'ensemble sur la vie quotidienne » était supérieur de 6,3 % (valeur p = 0,005) dans le groupe Akynzeo (78,5 %) par rapport au groupe palonosétron (72,1 %).

Étude de la sécurité sur plusieurs cycles chez des patients recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante

Dans une étude séparée, 413 patients au total recevant le premier cycle et des cycles répétés de chimiothérapie (incluant des protocoles à base de carboplatine, de cisplatine, d'oxaliplatin et de doxorubicine) ont été randomisés pour recevoir Akynzeo (n = 309) ou l'aprépitant et le palonosétron (n = 104). Au total, 412 patients ont reçu le traitement à l'étude (Akynzeo, n = 309 ; aprépitant and palonosétron, n = 104). La sécurité et l'efficacité ont été maintenues pendant tous les cycles.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Akynzeo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Néutupitant

Il n'existe pas de données concernant la biodisponibilité absolue du néutupitant chez l'homme ; sur la base des données de deux études menées avec le néutupitant intraveineux, il est estimé que la biodisponibilité chez l'homme est supérieure à 60 %.

Dans les études à doses orales uniques, le néutupitant était mesurable dans le plasma 15 minutes à 3 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques suivaient un processus d'absorption de premier ordre, la C_{max} étant atteinte en 5 heures environ. Il a été observé une augmentation plus que dose-proportionnelle des paramètres C_{max} et ASC pour les doses allant de 10 mg à 300 mg.

Après administration d'une dose orale unique de néutupitant 300 mg chez 82 volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du néutupitant était de 486 ± 268 ng/mL (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) médian de 5,25 heures ; l'ASC était de $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/mL. Dans une analyse combinée, l'exposition au néutupitant était plus élevée chez les femmes que chez les hommes ; la C_{max} était augmentée de 1,31 fois, l'ASC de 1,02 fois et la demi-vie de 1,36 fois.

Après administration avec un repas riche en graisses, l'ASC_{0-∞} et la C_{max} ont été augmentées de respectivement 1,1 fois et 1,2 fois.

Fosnétupitant

Après administration d'une dose unique d'Akynzeo en perfusion de 30 minutes chez des volontaires sains et des patients atteints d'un cancer, la C_{max} du fosnétupitant a été atteinte à la fin de la perfusion, avec une demi-vie terminale apparente inférieure à 1 heure. Dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion, la concentration de fosnétupitant avait diminué à moins de 1 % de la C_{max} . Les paramètres pharmacocinétiques du néutupitant et du palonosétron étaient comparables à ceux observés après administration d'Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules.

Tableau 6 : Paramètres PK (moyenne et coefficient de variation [CV] après administration d'une dose unique d'Akynzeo poudre pour solution à diluer pour perfusion chez des volontaires sains (VS) et des patients atteints d'un cancer

		Fosnétupitant	Néutupitant	Palonosétron ²
C_{max} (ng/mL)	VS	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patients	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	VS	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Patients	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
ASC (ng*h/mL)	VS	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Patients	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	VS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patients	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ Médiane (min-max) ; ² bolus IV chez les volontaires sains.

La C_{max} et l'ASC du fosnétupitant étaient plus faibles chez les patients que chez les volontaires sains, bien que les expositions systémiques au néutupitant aient été comparables.

Chez les volontaires sains, il a été observé une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique au fosnétupitant avec l'augmentation de la dose de fosnétupitant de 17,6 mg à 353 mg.

Palonosétron

Après administration orale, le palonosétron est bien absorbé, sa biodisponibilité absolue atteignant 97 %. Après administration de doses orales uniques avec une solution tamponnée chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique *versus* temps (ASC_{0-∞}) étaient dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 3,0 à 80 mcg/kg.

Après administration d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez 36 hommes et femmes volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de $0,81 \pm 1,66$ ng/mL (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de $5,1 \pm 1,7$ heures. L'ASC moyenne était plus élevée de 35 % et la C_{max} moyenne de 26 % chez les femmes ($n = 18$) que chez les hommes ($n = 18$). Chez 12 patients atteints d'un cancer ayant reçu une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg une heure avant la chimiothérapie, la C_{max} était de $0,93 \pm 0,34$ ng/mL et le T_{max} de $5,1 \pm 5,9$ heures. L'ASC était plus élevée de 30 % chez les patients atteints d'un cancer que chez les volontaires sains. Un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC du palonosétron oral.

Distribution

Nétupitant

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg chez des patients atteints d'un cancer, l'élimination du nétupitant a été caractérisée par un modèle bicompartimental, avec une clairance systémique médiane estimée de 20,5 l/h et un grand volume de distribution dans le compartiment central (486 litres). La liaison du nétupitant et de ses deux principaux métabolites M1 et M3 aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99 % aux concentrations allant de 10 ng/mL à 1 500 ng/mL. La liaison aux protéines plasmatiques du troisième principal métabolite, M2, est supérieure à 97 %.

Fosnétupitant

Chez les volontaires sains et les patients, le volume de distribution (V_z) (moyenne \pm ET) du fosnétupitant est respectivement de 124 ± 76 L et 296 ± 535 L. La liaison du fosnétupitant aux protéines plasmatiques humaines est de 92 % à la concentration de 1 micromole et 95 % à la concentration de 10 micromoles. La fraction libre est de l'ordre de 5 % à 8 %.

Palonosétron

Le volume de distribution du palonosétron est d'environ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. La liaison du palonosétron aux protéines plasmatiques est d'environ 62 %.

Biotransformation

Nétupitant

Après administration de doses orales de nétupitant ≥ 30 mg, trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain (le dérivé desméthyl, M1 ; le dérivé N-oxyde, M2 ; le dérivé OH-méthyle, M3). Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, les CYP2D6 et CYP2C9, sont impliqués dans le métabolisme du nétupitant. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de nétupitant, les rapports moyens concentration plasmatique de nétupitant/radioactivité plasmatique étaient de 0,13 à 0,49 pendant la période de 96 heures post-dose. Les rapports étaient dose-dépendants, avec des valeurs diminuant progressivement après 24 heures post-dose, ce qui indique que le nétupitant est métabolisé rapidement. La C_{max} moyenne des métabolites M1, M2 et M3 représentait environ 11 %, 47 % et 16 % respectivement de celle de la molécule mère ; l'ASC de M2 était la plus faible par rapport à celle de la molécule mère (14 %), tandis que les ASC de M1 et M3 représentaient environ 29 % et 33 % respectivement de celle de la molécule mère. Les métabolites M1, M2 et M3 étaient tous pharmacologiquement actifs dans un modèle animal de pharmacodynamie, dans lequel M3 était le plus actif et M2 le moins actif.

Fosnétupitant

In vivo, le fosnétupitant est transformé rapidement en nétupitant par hydrolyse métabolique. Chez des patients recevant Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse, l'exposition au nétupitant représentait 17 fois l'exposition au fosnétupitant selon le rapport des ASC. Les métabolites du nétupitant M1, M2 et M3 étaient formés rapidement à partir du nétupitant libéré. Chez les patients, les expositions aux métabolites M1, M2 et M3 représentaient 32 %, 21 % et 28 % de l'exposition au nétupitant, selon le rapport des ASC. Les t_{max} médians de M1, M2 et M3 étaient respectivement de 12, 2 et 12 heures.

Palonosétron

Le palonosétron est éliminé par plusieurs voies, 50 % environ étant métabolisés pour former deux métabolites principaux : le N-oxyde-palonosétron et le 6-S-hydroxy-palonosétron. Ces métabolites possèdent chacun moins de 1 % de l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT₃ du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4 et le CYP1A2, sont impliqués dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques cliniques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6.

Élimination

Nétupitant

Après administration d'une dose unique d'Akynzeo, le nétupitant est éliminé de façon multi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination apparente moyenne de 88 heures chez les patients atteints d'un cancer.

La clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante des molécules apparentées au nétupitant. La fraction moyenne d'une dose orale de nétupitant éliminée sous forme inchangée dans les urines est inférieure à 1 % ; au total, 3,95 % et 70,7 % de la dose radioactive sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement.

Environ la moitié de la radioactivité administrée par voie orale sous forme de [¹⁴C]-nétupitant est récupérée dans les urines et les fèces dans les 120 heures suivant l'administration. Il est estimé que l'élimination par les deux voies est terminée le jour 29 ou 30 post-dose.

Fosnétupitant

Après administration intraveineuse d'Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, les concentrations plasmatiques de fosnétupitant diminuent selon un profil bi-exponentiel. Trente minutes après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique moyenne de nétupitant représente moins de 1 % de la C_{max}.

Palonosétron

Après administration d'une dose orale unique de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosétron chez 6 volontaires sains, 85 % à 93 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et 5 % à 8 % dans les fèces. La quantité de palonosétron éliminé sous forme inchangée dans les urines représentait environ 40 % de la dose administrée. Après administration de palonosétron 0,5 mg capsules molles, la demi-vie terminale d'élimination (t_{1/2}) était de 37 ± 12 heures (moyenne ± ET) chez les volontaires sains et de 48 ± 19 heures chez les patients atteints d'un cancer. Après administration d'une dose unique d'environ 0,75 mg de palonosétron intraveineux, la clairance corporelle totale chez les volontaires sains était de 160 ± 35 mL/h/kg (moyenne ± ET) et la clairance rénale de 66,5 ± 18,2 mL/h/kg.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Nétupitant

Les concentrations maximales et l'exposition totale au nétupitant étaient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 8), modérée (n = 8) et sévère (n = 2) par rapport aux volontaires sains appariés, bien qu'il ait été observé une variabilité individuelle importante, tant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les volontaires sains. L'exposition au nétupitant (C_{max}, ASC_{0-t} et ASC_{0-∞}) était supérieure de respectivement 11 %, 28 % et 19 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 70 %, 88 % et 143 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées.

Palonosétron

Par rapport aux volontaires sains, l’insuffisance hépatique n’a pas d’effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron. Bien que la demi-vie d’élimination terminale et l’exposition systémique moyenne du palonosétron soient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une réduction de la dose n’est pas justifiée.

Insuffisance rénale

Nétupitant

Il n’a pas été mené d’études spécifiques pour évaluer le nétupitant chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans l’étude ADME, moins de 5 % de toutes les substances apparentées au nétupitant ont été excrétées dans les urines et moins de 1 % de la dose de nétupitant a été éliminée sous forme inchangée dans les urines ; par conséquent, l’accumulation du nétupitant ou de ses métabolites après une dose unique serait négligeable. De plus, l’étude de pharmacocinétique de population n’a pas montré de corrélation entre les paramètres PK du nétupitant et les marqueurs de l’insuffisance rénale.

Palonosétron

L’insuffisance rénale légère à modérée n’a pas d’effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L’exposition systémique totale au palonosétron intraveineux est augmentée d’environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. Dans une étude PK de population, la clairance du palonosétron était diminuée chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (Cl_{CR}), mais cette réduction ne devrait pas entraîner une modification significative de l’exposition au palonosétron.

Par conséquent, Akynzeo peut être administré sans adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Ni le nétupitant ni le palonosétron n’ont été évalués chez les patients atteints d’insuffisance rénale terminale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Palonosétron

Des effets ont été observés chez l’animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l’exposition maximale observée chez l’homme, et ont peu de signification clinique. Les études précliniques indiquent que le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d’action. Une dégénérescence de l’épithélium séminifère a été associée au palonosétron lors d’une étude de toxicologie en administration répétée par voie orale d’une durée d’un mois chez le rat. Les études chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal. Il n’existe que des données limitées d’études effectuées chez l’animal concernant le passage transplacentaire (voir rubrique 4.6). Le palonosétron n’est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 15 fois l’exposition thérapeutique chez l’homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l’incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasies endocriniennes (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullo-surrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais du fait des doses élevées utilisées et puisque le médicament est destiné à une administration unique chez l’homme, ces observations sont considérées comme n’ayant pas de signification clinique.

Nétupitant et association avec le palonosétron

Dans les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration unique et répétée, des effets n’ont été observés chez l’animal qu’à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l’exposition maximale chez l’homme, et ont peu de signification clinique. Une phospholipidose (macrophages spumeux) a été observée après administrations répétées de nétupitant

chez le rat et le chien. Les effets ont été réversibles ou partiellement réversibles après la période de récupération. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Les études précliniques indiquent que le nélétupitant et ses métabolites et l'association avec le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peuvent bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. Les études de reproduction chez l'animal menées avec le nélétupitant n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la parturition ou le développement postnatal. Une augmentation de l'incidence de malposition des membres et des pattes, de sternèbres soudées et d'agénésie du lobe pulmonaire accessoire a été observée chez les fœtus après administration quotidienne de nélétupitant chez des lapines à des doses ≥ 10 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Dans une étude pilote de recherche de dose chez le lapin, une fissure palatine, une microptalmie et une aphakie ont été observées chez quatre fœtus d'une portée, dans le groupe de dose 30 mg/kg/jour. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue. Il n'existe pas de données d'études effectuées chez l'animal avec le nélétupitant concernant le passage transplacentaire et l'allaitement. Le nélétupitant n'est pas mutagène.

Fosnélétupitant

Chez le rat, l'administration intraveineuse quotidienne de fosnélétupitant (à des doses représentant 3 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie) pendant la période d'organogenèse a entraîné un retard d'ossification du pubis. Il n'a pas été observé d'effets sur le développement embryonnaire et fœtal lors de l'administration quotidienne de doses de fosnélétupitant allant jusqu'à 13 mg/kg chez le rat (2 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie). Du fait de données limitées concernant l'exposition systémique au fosnélétupitant chez les rates gravides, il n'est pas possible de présenter une comparaison basée sur les ASC de l'exposition au fosnélétupitant chez le rat et chez l'homme. Chez le lapin, une augmentation des résorptions a été observée lors de l'administration intraveineuse quotidienne de fosnélétupitant à des doses ≥ 6 mg/kg/jour (9 fois l'ASC du fosnélétupitant et 0,4 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie). Chez le rat, l'administration intraveineuse quotidienne de 39 mg/kg de fosnélétupitant (3 fois l'ASC du nélétupitant à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie) pendant la période d'organogenèse et jusqu'à l'allaitement a entraîné une diminution du poids des petits à la naissance et jusqu'à la maturation, et un retard de développement physique (déploiement du pavillon de l'oreille, ouverture des yeux et séparation du prépuce). Ces effets étaient associés à une toxicité maternelle (diminution de la prise de poids et de la consommation alimentaire). Il n'a pas été observé d'effets chez les petits ou les mères à la dose de 13 mg/kg/jour (2 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie).

Association de fosnélétupitant et de palonosétron

Administration intraveineuse et intra-artérielle chez le lapin : en termes de signes cliniques, un érythème très léger à léger a été observé. Il n'a pas constaté de modifications à l'examen microscopique.

Administration paraveineuse (voie d'administration non prévue/erreur d'administration) chez le lapin : en termes de signes cliniques, un érythème très léger à léger et un œdème très léger ont été observés. À l'examen microscopique, une inflammation chronique (allant de légère à modérée) et une hyperplasie de l'épiderme (allant de minimale à légère) ont été constatées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Édétate disodique (E386)
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (E507) (1M pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Akynzeo poudre pour solution à diluer pour perfusion est incompatible avec les solutions contenant des cations divalents (par exemple Ca^{2+} , Mg^{2+}), dont les solutions de Hartman et de lactate Ringer.

Akynzeo poudre pour solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré simultanément ou mélangé avec d'autres produits intraveineux, des additifs ou d'autres médicaments, sauf si la compatibilité a été démontrée. En cas d'utilisation de la même ligne intraveineuse pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments différents, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion d'Akynzeo avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Conserver la solution reconstituée et diluée à une température ne dépassant pas 25 °C.

Le produit doit être dilué immédiatement après reconstitution. La stabilité physico-chimique et microbiologique après reconstitution et dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons unidose de 50 mL en verre avec bouchon en caoutchouc de 20 mm et opercule en aluminium de 20 mm.

Boîtes d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Akynzeo doit être reconstitué puis dilué avant l'administration.

Préparation d'Akynzeo

Étape 1	Injecter en conditions aseptiques 20 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans le flacon. Veiller à ce que le solvant coule le long de la paroi du flacon sans gicler afin d'éviter la formation de mousse. Faire tourner doucement le flacon pendant 3 minutes. La poudre doit être dissoute avant que la solution soit diluée dans la poche à perfusion.
Étape 2	Préparer en conditions aseptiques un flacon ou une poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).
Étape 3	La dilution doit être réalisée immédiatement après la reconstitution (effectuée conformément à l'étape 1). Prélever en conditions aseptiques tout le volume de solution reconstituée dans le flacon d'Akynzeo et le transférer dans le flacon ou la poche à perfusion

	contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour obtenir un volume total de 50 mL.
Étape 4	Retourner doucement le flacon ou la poche jusqu'à dissolution complète.
Étape 5	Avant l'administration, examiner la solution diluée finale pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Éliminer le flacon ou la poche si des particules et/ou une coloration anormale sont observées.

Akynzeo ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec des solutions pour lesquelles la compatibilité physico-chimique n'a pas été établie (voir rubrique 6.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
 Damastown
 Mulhuddart
 Dublin 15
 Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mai 2015
 Date du dernier renouvellement : 9 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 20 mL contient 235 mg de fosnétupitant (sous forme de chlorhydrate de chlorure), ce qui correspond à 197,5 mg de nétupitant, et 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate). Un mL de solution à diluer contient 11,75 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 9,87 mg de nétupitant, et 0,0125 mg de palonosétron.

Après dilution, 1 mL de solution contient 4,7 mg de fosnétupitant, ce qui correspond 3,95 mg de nétupitant et 0,005 mg de palonosétron.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient environ 24,4 mg de sodium.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), la solution finale contient environ 202 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Akynzeo est indiqué chez les adultes dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine;
- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 235 mg/0,25 mg (le contenu d'un flacon de solution diluée), administrée en perfusion de 30 minutes, commençant environ 30 minutes avant le début de chaque cycle de chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec la solution utilisée pour la dilution afin de garantir l'administration totale de la dose du médicament.

La dose recommandée de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec l'association fosnétupitant/chlorhydrate de palonosétron (voir la rubrique 4.5 et le schéma d'administration dans les études cliniques à la rubrique 5.1).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. La prudence s'impose en cas d'utilisation de ce médicament chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison de la longue demi-vie des substances actives et de l'expérience limitée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. L'élimination rénale du nétupitant est négligeable. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron.

L'exposition systémique totale au palonosétron administré par voie intraveineuse est augmentée d'environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. La pharmacocinétique du palonosétron ou du nétupitant n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse et il n'existe pas de données concernant l'efficacité ou la sécurité de l'association fosnétupitant/chlorhydrate de palonosétron dans cette population. Par conséquent, son utilisation chez ces patients doit être évitée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score 5 à 8 de Child-Pugh). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées. L'exposition au nétupitant pouvant être augmentée en cas d'insuffisance hépatique sévère, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Akynzeo chez les enfants âgés d'un mois à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie intraveineuse. L'administration doit de préférence être effectuée en perfusion intraveineuse sans verrou de 30 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Constipation

Le palonosétron pouvant augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration (voir rubrique 4.8).

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Une étude ECG a été menée chez des hommes et femmes adultes volontaires sains avec le nélupitant oral aux doses de 200 mg ou 600 mg, administré en association avec le palonosétron oral 0,5 mg ou 1,5 mg respectivement. L'étude n'a pas montré d'effets cliniquement importants sur les paramètres de l'ECG : l'estimation ponctuelle la plus importante de l'intervalle QTc corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était de 7,0 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 8,8 ms), observée 16 heures après l'administration de doses suprathérapeutiques (600 mg de nélupitant et 1,5 mg de palonosétron). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des estimations ponctuelles de l'intervalle QTcI corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était constamment dans les 10 ms à tous les temps d'évaluation pendant les deux jours suivant l'administration du médicament.

Cependant, puisque l'association nélupitant/chlorhydrate de palonosétron contient un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Cela inclut les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les patients présentant des déséquilibres électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies, des troubles de la conduction et les patients recevant des antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des déséquilibres électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pour la prévention des nausées et vomissements au cours des jours suivant la chimiothérapie s'il n'est pas associé à l'administration d'une autre chimiothérapie.

Il ne doit pas être utilisé pour traiter les nausées et vomissements après la chimiothérapie.

La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car les données disponibles chez ces patients sont limitées.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4

Le nélupitant est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et il peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, par exemple le docétaxel (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter une augmentation de la toxicité des médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, dont l'irinotécan. De plus, le nélupitant peut également modifier l'efficacité des médicaments de chimiothérapie qui nécessitent une activation métabolique par le CYP3A4.

Excipients

Ce médicament contient environ 24,4 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,22 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), la solution finale contient environ 202 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 10,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse, le fosnétupitant est transformé rapidement en nétupitant. Après l'administration intraveineuse de fosnétupitant, des interactions avec les substances actives qui interagissent avec le nétupitant oral sont susceptibles de se produire. Les informations ci-dessous sont issues des études menées avec le nétupitant oral et de celles menées avec le fosnétupitant administré par voie intraveineuse.

Chez l'Homme, le nétupitant est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique par le CYP3A4, avec une élimination rénale marginale. À la dose de 300 mg chez l'Homme, le nétupitant est un substrat et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le palonosétron est éliminé par excréition rénale et par les voies métaboliques de plusieurs isoenzymes CYP. Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Selon les études *in vitro*, le palonosétron n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 aux concentrations thérapeutiques.

Interactions entre le nétupitant oral et le palonosétron oral

Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes entre le nétupitant oral et le palonosétron oral.

Interactions avec les substrats du CYP3A4

Dexaméthasone

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 300 mg de nétupitant ou d'une dose intraveineuse unique de 235 mg de fosnétupitant avec la dexaméthasone (20 mg le jour 1, puis 8 mg deux fois par jour du jour 2 au jour 4) a augmenté significativement l'exposition à la dexaméthasone de façon temps- et dose-dépendante. L'ASC_{84-∞} (jour 4) de la dexaméthasone a été augmentée de 2,4 fois après l'administration concomitante de 300 mg de nétupitant ou de 235 mg de fosnétupitant. Le profil pharmacocinétique du nétupitant administré en association avec la dexaméthasone n'a pas été modifié.

Par conséquent, la dose de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec l'association fosnétupitant/chlorhydrate de palonosétron (voir rubrique 4.2).

Médicaments de chimiothérapie (docétaxel, étoposide, cyclophosphamide)

L'exposition au docétaxel et à l'étoposide a été augmentée de respectivement 37 % et 21 % après administration concomitante avec l'association nétupitant/palonosétron gélules. Il n'a pas été observé d'effet uniforme avec le cyclophosphamide après l'administration concomitante de nétupitant.

Contraceptifs oraux

L'association nétupitant/palonosétron gélules administrée par voie orale avec une dose orale unique de 60 µg d'éthinylestradiol et 300 µg de lévonorgestrel n'a pas eu d'effet significatif sur l'ASC de l'éthinylestradiol et a augmenté de 1,4 fois l'ASC du lévonorgestrel ; des effets cliniques sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont peu probables. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique du nétupitant et du palonosétron.

Érythromycine et midazolam

L'exposition à l'érythromycine et au midazolam a été augmentée d'environ 1,3 fois et 2,4 fois respectivement lorsque chaque médicament était co-administré avec le nétupitant administré par voie orale. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Le profil pharmacocinétique du nétupitant n'a pas été modifié par l'administration concomitante de midazolam ou d'érythromycine. Les effets potentiels de l'augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent

être pris en compte en cas d'administration concomitante de ces substances actives avec l'association nétupitant/chlorhydrate de palonosétron.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram ou l'escitalopram et les IRSN tels que la venlafaxine ou la duloxétine) (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'Akynzeo

Le nétupitant est métabolisé essentiellement par le CYP3A4 ; l'administration concomitante avec des médicaments qui inhibent ou induisent l'activité du CYP3A4 peut donc modifier les concentrations plasmatiques de nétupitant. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kéroconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée. De plus, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'éverolimus, l'alfentanil, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine.

Effet du kéroconazole et de la rifampicine

L'administration de kéroconazole, un inhibiteur du CYP3A4, avec l'association nétupitant/palonosétron, sous forme de gélules, administrée par voie orale a augmenté de 1,8 fois l'ASC et de 1,3 fois la C_{max} du nétupitant par rapport à l'administration d'Akynzeo seul.

L'administration concomitante avec le kéroconazole n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron.

L'administration de rifampicine, un inducteur du CYP3A4, avec Akynzeo par voie orale seul a diminué de 5,2 fois l'ASC et de 2,6 fois la C_{max} du nétupitant. L'administration concomitante de rifampicine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kéroconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée.

Autres interactions

Des interactions de l'association de fosnétupitant/palonosétron solution à diluer pour perfusion avec les médicaments qui sont des substrats de la P-gp sont peu probables. Le nétupitant n'est pas un substrat de la P-gp. Il n'a pas été observé de modifications de la pharmacocinétique de la digoxine lorsque le nétupitant a été administré le 8^{ème} jour d'un traitement de 12 jours par la digoxine.

L'inhibition par le fosnétupitant, le nétupitant et ses métabolites du transporteur d'efflux BCRP est peu probable et aurait peu de pertinence clinique.

Les données *in vitro* montrent que le fosnétupitant inhibe les UGT2B7 et UGT2B15 et que le nétupitant inhibe l'UGT2B7 ; l'ampleur de cet effet en clinique n'est pas établie. La prudence est donc recommandée en cas d'association du nétupitant et du fosnétupitant avec un substrat de cette enzyme administré par voie orale (par exemple zidovudine, acide valproïque, morphine).

Les données *in vitro* semblent indiquer que le nétupitant inhibe l'efflux par le transporteur BCRP. La pertinence clinique de cet effet n'est pas établie.

Les données *in vitro* montrent que le nétupitant est un inhibiteur de la P-gp. Dans une étude menée chez des volontaires sains, le nétupitant n'a pas modifié l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, tandis qu'il a augmenté de 1,09 fois sa C_{max} [IC à 90 % : 0,9 ; 1,31]. Il n'est pas exclu que cet effet puisse être plus prononcé, et donc cliniquement pertinent, chez les patients atteints d'un cancer, en particulier chez ceux ayant une fonction rénale altérée. Par conséquent, la prudence est

recommandée en cas d'association du nélupitant avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran ou la colchicine.

Interactions pharmacodynamiques

Akynzeo contient un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, le palonosétron, qui peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT, incluant, mais sans s'y limiter : lévofloxacine, amitriptyline, alfuzosine, azithromycine, trioxyde d'arsenic (voir rubrique 4.4). De plus, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de fosnélupitant/palonosétron avec des médicaments connus pour induire une hypokaliémie, tels que l'ampicilline, l'albutérol, la terbutaline, le furosémide, les diurétiques thiazidiques, ou avec des médicaments connus pour induire une bradycardie, tels que les bêta-bloquants, le vérapamil, le diltiazem, les digitaliques et les antiarythmiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être ou devenir enceintes pendant le traitement par l'association fosnélupitant/palonosétron solution à diluer pour perfusion. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes non ménopausées avant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement par ce médicament.

Grossesse

Fosnélupitant

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du fosnélupitant ou du nélupitant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes chez le lapin sans marge de sécurité (voir rubrique 5.3).

Palonosétron

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Akynzeo est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le palonosétron ou le nélupitant sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Akynzeo ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ce médicament et pendant un mois après la dernière dose.

Fertilité

Fosnélupitant

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité dans les études effectuées chez l'animal.

Palonosétron

Une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été observée dans une étude chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Akynzeo a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament pouvant provoquer des étourdissements, une somnolence ou une fatigue, les patients

doivent être avertis qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables fréquents rapportés avec Akynzeo étaient des céphalées (3,6 %), une constipation (3,0 %) et une fatigue (1,2 %). Aucun de ces événements n'a été grave.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence.

Les fréquences sont classées selon la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$) ;

fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ;

peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ;

rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ;

très rare ($< 1/10\,000$) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares
<i>Infections et infestations</i>			Cystite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Neutropénie	Leucopénie
		Leucocytose	Lymphocytose
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
<i>Affections psychiatriques</i>		Insomnie	Psychose aiguë
			Modifications de l'humeur
			Troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Sensations vertigineuses	Hypoesthésie
			Somnolence
<i>Affections oculaires</i>			Conjonctivite
			Vision trouble
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertiges	Acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>		Bloc auriculo-ventriculaire du 1 ^{er} degré	Arythmies
		Cardiomyopathie	Bloc auriculo-ventriculaire du 2 ^e degré
		Troubles de la conduction	Bloc de branche gauche
		Tachycardie	Bloc de branche droit
			Insuffisance mitrale
			Ischémie myocardique
			Extrasystoles ventriculaires
<i>Affections vasculaires</i>		Hypertension	Bouffées congestives
			Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Hoquet	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation	Distension abdominale	Bouche sèche
		Douleurs abdominales	Dysphagie
		Diarrhée	Éructations
		Dyspepsie	Hémorroïdes
		Flatulences	Langue saburrale
		Nausées	Vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Alopécie	Érythème
		Urticaire	Prurit
			Rash
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Dorsalgies
			Douleur dans les membres

Classe de systèmes d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue	Asthénie	Sensation de chaleur
			Douleur thoracique non cardiaque
			Dysgueusie médicamenteuse
<i>Investigations</i>		Élévation des transaminases hépatiques	Élévation de la bilirubinémie
		Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Augmentation du taux sanguin de créatine kinase
		Élévation de la créatininémie	Augmentation du taux sanguin de créatine kinase MB
		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	Augmentation du taux d'urée sanguine
			Sous-décalage du segment ST à l'ECG
			Anomalies du segment ST-T à l'ECG
			Augmentation du taux sanguin de myoglobine
			Augmentation du nombre de neutrophiles
			Élévation du taux de troponine

Les données depuis la commercialisation indiquent que le profil d'effets indésirables est généralement similaire à celui observé dans les études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Nétupitant :

Aucun des effets indésirables fréquents n'est imputable au nétupitant, le nouveau composant de l'association fixe.

Palonosétron :

Des cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de palonosétron 0,75 mg.

De plus, des cas d'œdème oculaire, de dyspnée et de myalgies ont été rapportés en tant qu'effets indésirables avec le palonosétron oral, mais n'ont pas été observés au cours du développement de l'association nétupitant/chlorhydrate de palonosétron. Tous ces effets indésirables ont été peu fréquents.

De très rares cas d'anaphylaxie, de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et de choc ont été rapportés lors de l'utilisation de palonosétron intraveineux après la commercialisation. Les signes peuvent être : urticaire, éruption cutanée, prurit, angioœdème, hypotension, constriction pharyngée, oppression thoracique, dyspnée, perte de conscience.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés avec le palonosétron seul. Les signes peuvent être : tremblement, agitation, hypersudation, myoclonies, hypertonie et fièvre.

Le profil de sécurité d'Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion était similaire à celui observé avec Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Selon les données chez des volontaires sains ayant reçu le nélupitant oral 600 mg en association avec le palonosétron 1,50 mg, les symptômes aigus possibles d'un surdosage sont : céphalées, sensations vertigineuses, constipation, anxiété, palpitations, humeur euphorique et douleurs dans les jambes. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être arrêtée et un traitement symptomatique et de soutien général et une surveillance doivent être instaurés. En raison de l'action antiémétique du nélupitant et du palonosétron, l'induction des vomissements par un médicament peut ne pas être efficace. Il n'a pas été réalisé d'études de la dialyse. Cependant, du fait du grand volume de distribution du palonosétron et du nélupitant, il est peu probable que la dialyse soit efficace en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT₃),
Code ATC : A04AA55

Mécanisme d'action

Le nélupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs à la neurokinine 1/substance P (NK₁) humains.

Le fosnélupitant est le promédicament du nélupitant et est transformé rapidement en nélupitant après administration par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ayant une forte affinité de liaison à ces récepteurs et peu ou pas d'affinité pour les autres récepteurs. Les médicaments de chimiothérapie induisent des nausées et vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine active alors les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres vagales afférentes pour déclencher le réflexe de vomissement.

Les vomissements retardés ont été associés à l'activation par la substance P des récepteurs à la neurokinine 1 (NK₁) de la famille des tachykinines (largement distribués dans le système nerveux central et périphérique). Comme le montrent les études *in vitro* et *in vivo*, le nélupitant inhibe les réponses induites par la substance P.

Le nélupitant traverse la barrière hémato-encéphalique, avec un taux d'occupation des récepteurs NK₁ de respectivement 92,5%, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % et 76,0 % dans le striatum 6, 24, 48, 72 et 96 heures après administration de 300 mg de nélupitant.

Efficacité et sécurité cliniques

Il a été démontré lors de deux études pivots distinctes que l'administration par voie orale d'Akynzeo en association avec la dexaméthasone prévient les nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies hautement et modérément émétisantes.

Étude dans les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE)

Dans une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 694 patients, l'efficacité et la sécurité de doses uniques de nélupitant oral en association avec le palonosétron oral ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron chez des patients atteints d'un cancer recevant un protocole de chimiothérapie comportant le cisplatine (dose médiane : 75 mg/m²). L'efficacité d'Akynzeo a été évaluée chez 135 patients qui avaient reçu une dose orale unique (nélupitant 300 mg et palonosétron 0,5 mg) et 136 patients qui avaient reçu le palonosétron oral 0,5 mg seul.

Le tableau 2 ci-dessous présente les schémas thérapeutiques pour les groupes Akynzeo et palonosétron 0,5 mg.

Tableau 2 : Schéma du traitement antiémétique oral – Étude dans les CHE

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 4
Akynzeo	Akynzeo (nélupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Dexaméthasone 8 mg une fois par jour
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Dexaméthasone 8 mg deux fois par jour

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse complète (RC) (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et pas de recours à un médicament de secours) dans les 120 heures (phase totale) suivant le début de l'administration de la chimiothérapie hautement émétisante.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine répondeurs, par groupe de traitement et phase

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Critère principal			
Réponse complète			
Phase totale [§]	89,6	76,5	0,004
Principaux critères secondaires			
Réponse complète			
Phase aiguë [‡]	98,5	89,7	0,007
Phase retardée [†]	90,4	80,1	0,018
Absence de vomissements			
Phase aiguë	98,5	89,7	0,007
Phase retardée	91,9	80,1	0,006
Phase totale	91,1	76,5	0,001
Absence de nausées significatives			
Phase aiguë	98,5	93,4	0,050
Phase retardée	90,4	80,9	0,004

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Phase totale	89,6	79,4	0,021

‡ Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration de cisplatine.

† Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

§ Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

Étude dans les chimiothérapies modérément émétisantes (CME)

Dans une étude de supériorité multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, en groupes parallèles, l'efficacité et la sécurité d'une dose orale unique d'Akynzeo ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez des patients atteints d'un cancer qui devaient recevoir le premier cycle programmé d'un protocole à base d'anthracycline et de cyclophosphamide pour le traitement d'une tumeur solide. Au moment de l'étude, les protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et le cyclophosphamide étaient considérés comme modérément émétisants. Des recommandations récentes ont classifié dorénavant ces protocoles comme hautement émétisants.

Tous les patients ont reçu une dose orale unique de dexaméthasone.

Tableau 4 : Schéma du traitement antiémétique oral – Étude dans les CME

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 3
Akynzeo	Akynzeo (nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Pas de traitement antiémétique
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Pas de traitement antiémétique

À l'issue du cycle 1, les patients avaient l'option de participer à une extension sur plusieurs cycles, en recevant le même traitement que celui attribué pendant le cycle 1. Il n'y avait pas de limite prédéfinie du nombre de cycles consécutifs répétés pour un patient. Au total, 1 450 patients (Akynzeo, n = 725 ; palonosétron, n = 725) ont reçu le traitement à l'étude. Sur ceux-ci, 1 438 patients (98,8 %) ont terminé le cycle 1 et 1 286 patients (88,4 %) ont poursuivi le traitement dans l'extension sur plusieurs cycles. Au total, 907 patients (62,3 %) ont terminé l'extension sur plusieurs cycles jusqu'à un maximum de huit cycles de traitement.

Au total, 724 patients (99,9 %) recevaient le cyclophosphamide. Tous les patients étaient traités de plus par la doxorubicine (68 %) ou l'épirubicine (32 %).

Le critère d'efficacité principal était le taux de RC dans la phase retardée, 25 à 120 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide répondeurs, par groupe de traitement et phase – cycle 1

	Akynzeo N = 724 %	Palonosétron 0,5 mg N = 725 %	Valeur p*
Critère principal			
Réponse complète			
Phase retardée [†]	76,9	69,5	0,001
Principaux critères secondaires			
Réponse complète			
Phase aiguë [‡]	88,4	85,0	0,047
Phase totale [§]	74,3	66,6	0,001
Absence de vomissements			
Phase aiguë	90,9	87,3	0,025
Phase retardée	81,8	75,6	0,004
Phase totale	79,8	72,1	< 0,001
Absence de nausées significatives			
Phase aiguë	87,3	87,9	NS
Phase retardée	76,9	71,3	0,014
Phase totale	74,6	69,1	0,020

* Valeur p d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification par tranche d'âge et région.

‡ Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

† Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

§ Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

Les patients ont poursuivi dans l'extension sur plusieurs cycles pendant un maximum de 7 cycles de chimiothérapie supplémentaires. L'activité antiémétique d'Akynzeo a été maintenue pendant tous les cycles répétés chez les patients poursuivant le traitement lors de chacun des cycles.

L'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide du questionnaire *Functional Living Index–Emesis* (FLIE). Le pourcentage de patients ayant un score « pas d'impact dans l'ensemble sur la vie quotidienne » était supérieur de 6,3 % (valeur p = 0,005) dans le groupe Akynzeo (78,5 %) par rapport au groupe palonosétron (72,1 %).

Étude de la sécurité sur plusieurs cycles chez des patients recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante

Dans une étude séparée, 413 patients au total recevant le premier cycle et des cycles répétés de chimiothérapie (incluant des protocoles à base de carboplatine, de cisplatine, d'oxaliplatin et de doxorubicine) ont été randomisés pour recevoir Akynzeo (n = 309) ou l'aprépitant et le palonosétron (n = 104). Au total, 412 patients ont reçu le traitement à l'étude (Akynzeo, n = 309 ; aprépitant and palonosétron, n = 104). La sécurité et l'efficacité ont été maintenues pendant tous les cycles.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Akynzeo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Néutupitant

Il n'existe pas de données concernant la biodisponibilité absolue du néutupitant chez l'homme ; sur la base des données de deux études menées avec le néutupitant intraveineux, il est estimé que la biodisponibilité chez l'homme est supérieure à 60 %.

Dans les études à doses orales uniques, le néutupitant était mesurable dans le plasma 15 minutes à 3 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques suivaient un processus d'absorption de premier ordre, la C_{max} étant atteinte en 5 heures environ. Il a été observé une augmentation plus que dose-proportionnelle des paramètres C_{max} et ASC pour les doses allant de 10 mg à 300 mg.

Après administration d'une dose orale unique de néutupitant 300 mg chez 82 volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du néutupitant était de 486 ± 268 ng/mL (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) médian de 5,25 heures ; l'ASC était de $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/mL. Dans une analyse combinée, l'exposition au néutupitant était plus élevée chez les femmes que chez les hommes ; la C_{max} était augmentée de 1,31 fois, l'ASC de 1,02 fois et la demi-vie de 1,36 fois.

Après administration avec un repas riche en graisses, l'ASC_{0-∞} et la C_{max} ont été augmentées de respectivement 1,1 fois et 1,2 fois.

Fosnétupitant

Après administration d'une dose unique d'Akynzeo en perfusion de 30 minutes chez des volontaires sains et des patients atteints d'un cancer, la C_{max} du fosnétupitant a été atteinte à la fin de la perfusion, avec une demi-vie terminale apparente inférieure à 1 heure. Dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion, la concentration de fosnétupitant avait diminué à moins de 1 % de la C_{max} . Les paramètres pharmacocinétiques du néutupitant et du palonosétron étaient comparables à ceux observés après administration d'Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules.

Tableau 6 : Paramètres PK (moyenne et coefficient de variation [CV]) après administration d'une dose unique d'Akynzeo solution à diluer pour perfusion chez des volontaires sains (VS) et des patients atteints d'un cancer

		Fosnétupitant	Néutupitant	Palonosétron²
C_{max} (ng/mL)	VS	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patients	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	VS	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Patients	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
ASC (ng*h/mL)	VS	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Patients	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	VS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patients	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ Médiane (min-max) ; ² bolus IV chez les volontaires sains.

La C_{max} et l'ASC du fosnétupitant étaient plus faibles chez les patients que chez les volontaires sains, bien que les expositions systémiques au néutupitant aient été comparables.

Chez les volontaires sains, il a été observé une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique au fosnétupitant avec l'augmentation de la dose de fosnétupitant de 17,6 mg à 353 mg.

Palonosétron

Après administration orale, le palonosétron est bien absorbé, sa biodisponibilité absolue atteignant 97 %. Après administration de doses orales uniques avec une solution tamponnée chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique *versus* temps (ASC_{0-∞}) étaient dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 3,0 à 80 mcg/kg.

Après administration d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez 36 hommes et femmes volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de $0,81 \pm 1,66$ ng/mL (moyenne \pm ET) et le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de $5,1 \pm 1,7$ heures. L'ASC moyenne était plus élevée de 35 % et la C_{max} moyenne de 26 % chez les femmes ($n = 18$) que chez les hommes ($n = 18$). Chez 12 patients atteints d'un cancer ayant reçu une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg une heure avant la chimiothérapie, la C_{max} était de $0,93 \pm 0,34$ ng/mL et le T_{max} de $5,1 \pm 5,9$ heures. L'ASC était plus élevée de 30 % chez les patients atteints d'un cancer que chez les volontaires sains. Un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC du palonosétron oral.

Distribution

Nétupitant

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg chez des patients atteints d'un cancer, l'élimination du nétupitant a été caractérisée par un modèle bicompartimental, avec une clairance systémique médiane estimée de 20,5 l/h et un grand volume de distribution dans le compartiment central (486 litres). La liaison du nétupitant et de ses deux principaux métabolites M1 et M3 aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99 % aux concentrations allant de 10 ng/mL à 1 500 ng/mL. La liaison aux protéines plasmatiques du troisième principal métabolite, M2, est supérieure à 97 %.

Fosnétupitant

Chez les volontaires sains et les patients, le volume de distribution (V_z) (moyenne \pm ET) du fosnétupitant est respectivement de 124 ± 76 L et 296 ± 535 L. La liaison du fosnétupitant aux protéines plasmatiques humaines est de 92 % à la concentration de 1 micromole et 95 % à la concentration de 10 micromoles. La fraction libre est de l'ordre de 5 % à 8 %.

Palonosétron

Le volume de distribution du palonosétron est d'environ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. La liaison du palonosétron aux protéines plasmatiques est d'environ 62 %.

Biotransformation

Nétupitant

Après administration de doses orales de nétupitant ≥ 30 mg, trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain (le dérivé desméthyl, M1 ; le dérivé N-oxyde, M2 ; le dérivé OH-méthyle, M3). Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, les CYP2D6 et CYP2C9, sont impliqués dans le métabolisme du nétupitant. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de nétupitant, les rapports moyens concentration plasmatique de nétupitant/radioactivité plasmatique étaient de 0,13 à 0,49 pendant la période de 96 heures post-dose. Les rapports étaient dose-dépendants, avec des valeurs diminuant progressivement après 24 heures post-dose, ce qui indique que le nétupitant est métabolisé rapidement. La C_{max} moyenne des métabolites M1, M2 et M3 représentait environ 11 %, 47 % et 16 % respectivement de celle de la molécule mère ; l'ASC de M2 était la plus faible par rapport à celle de la molécule mère (14 %), tandis que les ASC de M1 et M3 représentaient environ 29 % et 33 % respectivement de celle de la molécule mère. Les métabolites M1, M2 et M3 étaient tous pharmacologiquement actifs dans un modèle animal de pharmacodynamie, dans lequel M3 était le plus actif et M2 le moins actif.

Fosnétupitant

In vivo, le fosnétupitant est transformé rapidement en nétupitant par hydrolyse métabolique. Chez des patients recevant Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion intraveineuse, l'exposition au nétupitant représentait 17 fois l'exposition au fosnétupitant selon le rapport des ASC. Les métabolites du nétupitant M1, M2 et M3 étaient formés rapidement à partir du nétupitant libéré. Chez les patients, les expositions aux métabolites M1, M2 et M3 représentaient 32 %, 21 % et 28 % de l'exposition au nétupitant, selon le rapport des ASC. Les t_{max} médians de M1, M2 et M3 étaient respectivement de 12, 2 et 12 heures.

Palonosétron

Le palonosétron est éliminé par plusieurs voies, 50 % environ étant métabolisés pour former deux métabolites principaux : le N-oxyde-palonosétron et le 6-S-hydroxy-palonosétron. Ces métabolites possèdent chacun moins de 1 % de l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT₃ du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4 et le CYP1A2, sont impliqués dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques cliniques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6.

Élimination

Nétupitant

Après administration d'une dose unique d'Akynzeo, le nétupitant est éliminé de façon multi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination apparente moyenne de 88 heures chez les patients atteints d'un cancer.

La clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante des molécules apparentées au nétupitant. La fraction moyenne d'une dose orale de nétupitant éliminée sous forme inchangée dans les urines est inférieure à 1 % ; au total, 3,95 % et 70,7 % de la dose radioactive sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement.

Environ la moitié de la radioactivité administrée par voie orale sous forme de [¹⁴C]-nétupitant est récupérée dans les urines et les fèces dans les 120 heures suivant l'administration. Il est estimé que l'élimination par les deux voies est terminée le jour 29 ou 30 post-dose.

Fosnétupitant

Après administration intraveineuse d'Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion, les concentrations plasmatiques de fosnétupitant diminuent selon un profil bi-exponentiel. Trente minutes après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique moyenne de nétupitant représente moins de 1 % de la C_{max}.

Palonosétron

Après administration d'une dose orale unique de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosétron chez 6 volontaires sains, 85 % à 93 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et 5 % à 8 % dans les fèces. La quantité de palonosétron éliminé sous forme inchangée dans les urines représentait environ 40 % de la dose administrée. Après administration de palonosétron 0,5 mg capsules molles, la demi-vie terminale d'élimination (t_{1/2}) était de 37 ± 12 heures (moyenne ± ET) chez les volontaires sains et de 48 ± 19 heures chez les patients atteints d'un cancer. Après administration d'une dose unique d'environ 0,75 mg de palonosétron intraveineux, la clairance corporelle totale chez les volontaires sains était de 160 ± 35 mL/h/kg (moyenne ± ET) et la clairance rénale de 66,5 ± 18,2 mL/h/kg.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Nétupitant

Les concentrations maximales et l'exposition totale au nétupitant étaient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 8), modérée (n = 8) et sévère (n = 2) par rapport aux volontaires sains appariés, bien qu'il ait été observé une variabilité individuelle importante, tant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les volontaires sains. L'exposition au nétupitant (C_{max}, ASC_{0-t} et ASC_{0-∞}) était supérieure de respectivement 11 %, 28 % et 19 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 70 %, 88 % et 143 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées.

Palonosétron

Par rapport aux volontaires sains, l’insuffisance hépatique n’a pas d’effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron. Bien que la demi-vie d’élimination terminale et l’exposition systémique moyenne du palonosétron soient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une réduction de la dose n’est pas justifiée.

Insuffisance rénale

Nétupitant

Il n’a pas été mené d’études spécifiques pour évaluer le nétupitant chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans l’étude ADME, moins de 5 % de toutes les substances apparentées au nétupitant ont été excrétées dans les urines et moins de 1 % de la dose de nétupitant a été éliminée sous forme inchangée dans les urines ; par conséquent, l’accumulation du nétupitant ou de ses métabolites après une dose unique serait négligeable. De plus, l’étude de pharmacocinétique de population n’a pas montré de corrélation entre les paramètres PK du nétupitant et les marqueurs de l’insuffisance rénale.

Palonosétron

L’insuffisance rénale légère à modérée n’a pas d’effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L’exposition systémique totale au palonosétron intraveineux est augmentée d’environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. Dans une étude PK de population, la clairance du palonosétron était diminuée chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (Cl_{CR}), mais cette réduction ne devrait pas entraîner une modification significative de l’exposition au palonosétron.

Par conséquent, Akynzeo peut être administré sans adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Ni le nétupitant ni le palonosétron n’ont été évalués chez les patients atteints d’insuffisance rénale terminale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Palonosétron

Des effets ont été observés chez l’animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l’exposition maximale observée chez l’homme, et ont peu de signification clinique. Les études précliniques indiquent que le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d’action. Une dégénérescence de l’épithélium séminifère a été associée au palonosétron lors d’une étude de toxicologie en administration répétée par voie orale d’une durée d’un mois chez le rat. Les études chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal. Il n’existe que des données limitées d’études effectuées chez l’animal concernant le passage transplacentaire (voir rubrique 4.6). Le palonosétron n’est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 15 fois l’exposition thérapeutique chez l’homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l’incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasies endocrinianes (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullo-surrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais du fait des doses élevées utilisées et puisque le médicament est destiné à une administration unique chez l’homme, ces observations sont considérées comme n’ayant pas de signification clinique.

Nétupitant et association avec le palonosétron

Dans les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration unique et répétée, des effets n’ont été observés chez l’animal qu’à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l’exposition maximale chez l’homme, et ont peu de signification clinique. Une phospholipidose (macrophages spumeux) a été observée après administrations répétées de nétupitant

chez le rat et le chien. Les effets ont été réversibles ou partiellement réversibles après la période de récupération. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Les études précliniques indiquent que le nélétupitant et ses métabolites et l'association avec le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peuvent bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. Les études de reproduction chez l'animal menées avec le nélétupitant n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la parturition ou le développement postnatal. Une augmentation de l'incidence de malposition des membres et des pattes, de sternèbres soudées et d'agénésie du lobe pulmonaire accessoire a été observée chez les fœtus après administration quotidienne de nélétupitant chez des lapines à des doses ≥ 10 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Dans une étude pilote de recherche de dose chez le lapin, une fissure palatine, une microptalmie et une aphakie ont été observées chez quatre fœtus d'une portée, dans le groupe de dose 30 mg/kg/jour. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue. Il n'existe pas de données d'études effectuées chez l'animal avec le nélétupitant concernant le passage transplacentaire et l'allaitement. Le nélétupitant n'est pas mutagène.

Fosnélétupitant

Chez le rat, l'administration intraveineuse quotidienne de fosnélétupitant (à des doses représentant 3 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie) pendant la période d'organogenèse a entraîné un retard d'ossification du pubis. Il n'a pas été observé d'effets sur le développement embryonnaire et fœtal lors de l'administration quotidienne de doses de fosnélétupitant allant jusqu'à 13 mg/kg chez le rat (2 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie). Du fait de données limitées concernant l'exposition systémique au fosnélétupitant chez les rates gravides, il n'est pas possible de présenter une comparaison basée sur les ASC de l'exposition au fosnélétupitant chez le rat et chez l'homme. Chez le lapin, une augmentation des résorptions a été observée lors de l'administration intraveineuse quotidienne de fosnélétupitant à des doses ≥ 6 mg/kg/jour (9 fois l'ASC du fosnélétupitant et 0,4 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie). Chez le rat, l'administration intraveineuse quotidienne de 39 mg/kg de fosnélétupitant (3 fois l'ASC du nélétupitant à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie) pendant la période d'organogenèse et jusqu'à l'allaitement a entraîné une diminution du poids des petits à la naissance et jusqu'à la maturation, et un retard de développement physique (déploiement du pavillon de l'oreille, ouverture des yeux et séparation du prépuce). Ces effets étaient associés à une toxicité maternelle (diminution de la prise de poids et de la consommation alimentaire). Il n'a pas été observé d'effets chez les petits ou les mères à la dose de 13 mg/kg/jour (2 fois l'ASC du nélétupitant chez l'homme à la dose unique recommandée à administrer avec chaque cycle de chimiothérapie).

Association de fosnélétupitant et de palonosétron

Administration intraveineuse et intra-artérielle chez le lapin : en termes de signes cliniques, un érythème très léger à léger a été observé. Il n'a pas constaté de modifications à l'examen microscopique.

Administration paraveineuse (voie d'administration non prévue/erreur d'administration) chez le lapin : en termes de signes cliniques, un érythème très léger à léger et un œdème très léger ont été observés. À l'examen microscopique, une inflammation chronique (allant de légère à modérée) et une hyperplasie de l'épiderme (allant de minimale à légère) ont été constatées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Édétate disodique (E386)
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (E507) (1M pour l'ajustement du pH)
Eau

6.2 Incompatibilités

Akynzeo solution à diluer pour perfusion est incompatible avec les solutions contenant des cations divalents (par exemple Ca^{2+} , Mg^{2+}), dont les solutions de Hartman et de lactate Ringer.

Akynzeo solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré simultanément ou mélangé avec d'autres produits intraveineux, des additifs ou d'autres médicaments, sauf si la compatibilité a été démontrée. En cas d'utilisation de la même ligne intraveineuse pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments différents, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion d'Akynzeo avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Conserver la solution diluée à une température ne dépassant pas 25 °C.

La stabilité physico-chimique et microbiologique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons unidose de 20 mL en verre avec bouchon en caoutchouc de 20 mm et opercule en aluminium de 20 mm.

Boîtes d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Akynzeo doit être dilué avant l'administration.

Préparation d'Akynzeo

Étape 1	Préparer en conditions aseptiques un flacon ou une poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).
Étape 2	Prélever en conditions aseptiques tout le volume de solution à diluer dans le flacon d'Akynzeo et le transférer dans le flacon ou la poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour obtenir un volume total de 50 mL.
Étape 3	Avant l'administration, examiner la solution diluée finale pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Éliminer le flacon ou la poche si des particules et/ou une coloration anormale sont observées.

Akynzeo ne doit pas être dilué ou mélangé avec des solutions pour lesquelles la compatibilité physico-chimique n'a pas été établie (voir rubrique 6.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mai 2015
Date du dernier renouvellement : 9 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules
nétupitant/palonosétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 milligrammes de nétupitant et 0,5 milligrammes de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose et du sorbitol (E420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

1 gélule

4 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

akynzeo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules
nétupitant/palonosétron

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
fosnétupitant/palonosétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant (sous forme de chlorhydrate de chlorure), ce qui correspond à 197,5 mg de nélupitant, et 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution contient 4,7 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 3,95 mg de nélupitant et 0,005 mg de palonosétron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après reconstitution et dilution : 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
fosnétupitant/palonosétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant (sous forme de chlorhydrate de chlorure), ce qui correspond à 197,5 mg de nélupitant, et 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution contient 4,7 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 3,95 mg de nélupitant et 0,005 mg de palonosétron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après reconstitution et dilution : 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion
fosnétupitant/palonosétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL contient 235 mg de fosnétupitant (sous forme de chlorhydrate de chlorure), ce qui correspond à 197,5 mg de nétupitant, et 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate). Un mL de solution à diluer contient 11,75 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 9,87 mg de nétupitant, et 0,0125 mg de palonosétron.

Après dilution, 1 mL de solution contient 4,7 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 3,95 mg de nétupitant et 0,005 mg de palonosétron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après dilution : 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion
fosnétupitant/palonosétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL contient 235 mg de fosnétupitant (sous forme de chlorhydrate de chlorure), ce qui correspond à 197,5 mg de nétupitant, et 0,25 mg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate). Un mL de solution à diluer contient 11,75 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 9,87 mg de nétupitant, et 0,0125 mg de palonosétron.

Après dilution, 1 mL de solution contient 4,7 mg de fosnétupitant, ce qui correspond à 3,95 mg de nétupitant et 0,005 mg de palonosétron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après dilution : 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1001/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Akynzeo 300 mg/0,5 mg gélules

nétupitant/palonosétron

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Akynzeo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Akynzeo
3. Comment prendre Akynzeo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Akynzeo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Akynzeo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Akynzeo

Akynzeo contient deux médicaments (« substances actives ») appelés :

- nétupitant,
- palonosétron.

Dans quels cas Akynzeo est-il utilisé

Akynzeo est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements chez les patients adultes qui reçoivent un traitement anticancéreux appelé « chimiothérapie ».

Comment Akynzeo agit-il

Les médicaments de chimiothérapie peuvent provoquer la libération par l'organisme de substances appelées sérotonine et substance P. Cela stimule le centre du vomissement dans le cerveau, ce qui entraîne des nausées ou des vomissements. Les médicaments contenus dans Akynzeo se lient aux récepteurs présents dans le système nerveux par lesquels la sérotonine et la substance P agissent : le nétupitant (un antagoniste des récepteurs NK₁) bloque les récepteurs de la substance P et le palonosétron (un antagoniste des récepteurs 5-HT₃) bloque certains récepteurs de la sérotonine. En bloquant (« inhibant ») de cette façon les actions de la substance P et de la sérotonine, le médicament contribue à empêcher la stimulation du centre du vomissement et les nausées et vomissements qui en résultent.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Akynzeo

Ne prenez jamais Akynzeo :

- si vous êtes allergique au nétupitant ou au palonosétron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament ;

- si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Akynzeo :

- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous présentez une occlusion intestinale ou si vous avez des antécédents de constipation ;
- si vous ou l'un de vos parents proches avez déjà présenté une affection cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT » ;
- si vous avez d'autres problèmes cardiaques ;
- si vous savez que vous présentez un déséquilibre de certains minéraux dans le sang tels que le potassium et le magnésium qui n'a pas été corrigé.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Akynzeo.

Enfants et adolescents

Akynzeo ne doit pas être pris par les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Akynzeo

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram ou l'escitalopram ;
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés IRSN (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) tels que la venlafaxine ou la duloxétine.

Informez également votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants, car il pourra être nécessaire que votre médecin modifie la dose de ces médicaments :

- les médicaments pouvant provoquer des anomalies du rythme cardiaque tels que l'amiodarone, la nocardipine, la quinidine, la moxifloxacine, l'halopéridol, la chlorpromazine, la quetiapine, la thioridazine ou la dompéridone ;
- les médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés essentiellement par le CYP3A4 tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'éverolimus, l'alfentanil, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl ou la quinidine ;
- certains médicaments de chimiothérapie tels que le docétaxel ou l'étoposide ;
- l'érythromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes ;
- le midazolam, un sédatif utilisé pour traiter l'anxiété ;
- la dexaméthasone, qui peut être utilisée pour traiter les nausées et vomissements ;
- le kétoconazole, utilisé pour traiter le syndrome de Cushing ;
- la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et d'autres infections.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Akynzeo.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Akynzeo si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Akynzeo, car on ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourrez ressentir des étourdissements ou une fatigue après avoir pris Akynzeo. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser des outils ou machines.

Akynzeo contient du saccharose, du sorbitol (E420), du sodium et peut contenir des traces de soja

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient 7 mg de sorbitol (E420) par gélule.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Il peut contenir des traces de lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

3. Comment prendre Akynzeo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Posologie

- La dose recommandée est une gélule (chaque gélule contient 300 mg de nélutipitant et 0,5 mg de palonosétron).
- Prenez la gélule environ 1 heure avant le début de votre cycle de chimiothérapie.
- Vous pouvez prendre Akynzeo au cours ou en dehors des repas.

Akynzeo est pris avant la chimiothérapie pour prévenir l'apparition de nausées et vomissements. Ne prenez pas Akynzeo les jours suivant la chimiothérapie, sauf si vous êtes sur le point de recevoir un autre cycle de chimiothérapie.

Si vous avez pris plus d'Akynzeo que vous n'auriez dû

La dose habituelle est une gélule. Si vous pensez avoir pris plus de gélules que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin. Les symptômes d'un surdosage peuvent être : maux de tête, sensations vertigineuses, constipation, anxiété, palpitations, humeur euphorique et douleurs dans les jambes.

Si vous oubliez de prendre Akynzeo

Si vous pensez que vous avez oublié de prendre votre dose, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Akynzeo

Akynzeo est pris pour aider à prévenir les nausées et vomissements pendant la chimiothérapie. Si vous ne souhaitez pas prendre Akynzeo, parlez-en à votre médecin. Si vous décidez de ne pas prendre Akynzeo (ou un autre médicament similaire), il est probable que votre chimiothérapie provoquera des nausées et des vomissements.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez de prendre Akynzeo et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'effet indésirable grave ci-dessous ; un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire.

Très rare : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000

- les signes d'une réaction allergique sont une urticaire, une éruption cutanée, des démangeaisons, des difficultés pour respirer ou avaler, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et parfois une chute de la pression artérielle.

Autres effets indésirables

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- maux de tête ;
- constipation ;
- fatigue.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- chute de cheveux ;
- manque d'énergie (sensation de faiblesse) ;
- diminution de l'appétit ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- éruption sous forme de plaques en relief accompagnées de démangeaisons (urticaire) ;
- affections touchant le muscle du cœur (cardiomyopathie) ;
- sensations de tournoiement (vertiges), étourdissements ou troubles du sommeil (insomnie) ;
- problèmes d'estomac incluant gêne gastrique, ballonnement, nausées, douleurs, indigestion, hoquet, flatulences (« gaz ») ou diarrhée ;
- taux élevés de certaines enzymes, y compris de phosphatase alcaline sanguine et de transaminases hépatiques (montrés par les analyses de sang) ;
- taux élevé de créatinine, une mesure de la fonction rénale (montré par les analyses de sang) ;
- anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) (appelées « allongement des intervalles QT et PR », « troubles de la conduction », « tachycardie » et « bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ») ;
- taux faible de « neutrophiles », un type de globules blancs qui luttent contre les infections (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de globules blancs (montré par les analyses de sang).

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- douleurs dorsales, douleurs articulaires ;
- sensation de chaleur, rougeur du visage ou d'autres zones cutanées (bouffées congestives) ;
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ;
- somnolence ;
- troubles du sommeil ;
- tintements ou siflements dans les oreilles ;
- vomissements ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- douleur thoracique (non liée à des problèmes cardiaques) ;
- engourdissement, vision trouble ;
- dépression nerveuse subite, modifications de l'humeur ;

- infection et inflammation de la vessie (cystite) ;
- hémorroïdes ;
- conjonctivite (une forme d'inflammation oculaire) ;
- taux faible de potassium (montré par les analyses de sang) ;
- modifications (ou troubles) du rythme cardiaque ;
- anomalie de fonctionnement d'une valve cardiaque (insuffisance mitrale) ;
- langue « chargée », difficultés pour avaler, bouche sèche, éructations (« rôts »), goût anormal après la prise du médicament ;
- diminution de l'apport sanguin au muscle cardiaque (ischémie myocardique) ;
- taux élevé de créatine kinase/créatine kinase MB, ce qui indique une diminution subite de l'apport sanguin au muscle cardiaque (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de troponine, ce qui indique un dysfonctionnement du muscle cardiaque (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé du pigment bilirubine, ce qui indique un dysfonctionnement hépatique (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de myoglobine, ce qui indique une atteinte musculaire (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé d'urée dans le sang, ce qui indique un dysfonctionnement rénal (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de « lymphocytes », un type de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les maladies (montré par les analyses de sang) ;
- taux faible de globules blancs (montré par les analyses de sang) ;
- anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) (appelées « sous-décalage du segment ST », « anomalies du segment ST-T », « bloc de branche droit ou gauche » et « bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré »).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Akynzeo

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Akynzeo

- Les substances actives sont le palonosétron et le nétupitant. Chaque gélule contient trois comprimés (300 mg de nétupitant) et une capsule molle (chlorhydrate de palonosétron équivalent à 0,5 mg de palonosétron).
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), esters de saccharose et d'acide laurique, povidone K-30, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée, fumarate de stéaryl sodique, stéarate de magnésium, monocaprylocaprate de glycérol (type I), glycérol, oléate de polyglycérol, eau purifiée, butylhydroxyanisole (E320), gélatine, sorbitol (E420),

1,4-sorbitane, dioxyde de titane (E171), gomme laque (partiellement estérifiée), oxyde de fer jaune, rouge et noir (E172), propylène-glycol (E1520).

Ce médicament contient du saccharose, du sorbitol (E420), du sodium et peut contenir du soja ; voir la rubrique 2 pour plus d'informations.

Comment se présente Akynzeo et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont opaques, avec un corps blanc et une coiffe de couleur caramel et portent la mention « HE1 » imprimée sur le corps. Boîte contenant 1 gélule dans une plaquette en aluminium ou 4 x 1 gélule dans des plaquettes en aluminium perforée pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Tel.: +359 2 975 13 95

Česká republika

MagnaPharm CZ s.r.o.

Tel: +420 234 076 049

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Tηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

MagnaPharm Hungary Kft.

Tel.: +36 1 354 1840

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: 0800560044

Polska

MagnaPharm Poland sp. z o.o.

Tel: +48 22 570 27 00

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

România

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL
Tel: +40 372 502 221

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

MagnaPharm SK s.r.o.
Tel: +421 917 532 065

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Akynzeo 235 mg/0,25 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion fosnétupitant/palonosétron

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Akynzeo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Akynzeo
3. Comment Akynzeo est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Akynzeo est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Akynzeo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Akynzeo

Akynzeo contient deux médicaments (« substances actives ») appelés :

- fosnétupitant,
- palonosétron.

Dans quels cas Akynzeo est-il utilisé

Akynzeo est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements chez les patients adultes qui reçoivent un traitement anticancéreux appelé « chimiothérapie ».

Comment Akynzeo agit-il

Les médicaments de chimiothérapie peuvent provoquer la libération par l'organisme de substances appelées sérotonine et substance P. Cela stimule le centre du vomissement dans le cerveau, ce qui entraîne des nausées ou des vomissements. Les médicaments contenus dans Akynzeo se lient aux récepteurs présents dans le système nerveux par lesquels la sérotonine et la substance P agissent : le fosnétupitant qui est transformé en nétupitant (un antagoniste des récepteurs NK₁) dans l'organisme bloque les récepteurs de la substance P et le palonosétron (un antagoniste des récepteurs 5-HT₃) bloque certains récepteurs de la sérotonine. En bloquant (« inhibant ») de cette façon les actions de la substance P et de la sérotonine, le médicament contribue à empêcher la stimulation du centre du vomissement et les nausées et vomissements qui en résultent.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Akynzeo

Vous ne devez jamais recevoir Akynzeo :

- si vous êtes allergique au fosnétupitant, au nétupitant ou au palonosétron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament ;
- si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Akynzeo :

- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous présentez une occlusion intestinale ou si vous avez des antécédents de constipation ;
- si vous ou l'un de vos parents proches avez déjà présenté une affection cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT » ;
- si vous avez d'autres problèmes cardiaques ;
- si vous savez que vous présentez un déséquilibre de certains minéraux dans le sang tels que le potassium et le magnésium qui n'a pas été corrigé.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Akynzeo.

Enfants et adolescents

Akynzeo ne doit pas être administré aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Akynzeo

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram ou l'escitalopram ;
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés IRSN (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) tels que la venlafaxine ou la duloxétine.

Informez également votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants, car il pourra être nécessaire que votre médecin modifie la dose de ces médicaments :

- des médicaments pouvant provoquer des anomalies du rythme cardiaque tels que l'amiodarone, la nicardipine, la quinidine, la moxifloxacine, l'halopéridol, la chlorpromazine, la quetiapine, la thioridazine ou la dompéridone ;
- des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés essentiellement par le CYP3A4 tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'éverolimus, l'alfentanil, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl ou la quinidine ;
- certains médicaments de chimiothérapie tels que le docétaxel ou l'étoposide ;
- l'érythromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes ;
- le midazolam, un sédatif utilisé pour traiter l'anxiété ;
- la dexaméthasone, qui peut être utilisée pour traiter les nausées et vomissements ;
- le kéroconazole, utilisé pour traiter le syndrome de Cushing ;
- la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et d'autres infections.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Akynzeo.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Vous ne devez pas recevoir Akynzeo si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Vous ne devez pas allaiter si vous recevez Akynzeo, car on ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourrez ressentir des étourdissements ou une fatigue après avoir reçu Akynzeo. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser des outils ou machines.

Akynzeo contient du sodium

Ce médicament contient 24,8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,24 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Après reconstitution et dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), la solution finale contient environ 202 mg de sodium par dose. Cela équivaut à 10,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Akynzeo est-il administré

La dose recommandée d'Akynzeo est un flacon (chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant et 0,25 mg de palonosétron) le jour 1 de votre chimiothérapie.

- La poudre est reconstituée et diluée avant utilisation.
- Akynzeo est administré par un médecin ou un/e infirmier/ère.
- Akynzeo est administré en goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) environ 30 minutes avant le début de votre chimiothérapie.

Votre médecin vous demandera de prendre d'autres médicaments, notamment un corticoïde (tel que la dexaméthasone) pour prévenir les nausées et vomissements. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous arrêtez de recevoir Akynzeo

Akynzeo est administré pour aider à prévenir les nausées et vomissements pendant la chimiothérapie. Si vous ne souhaitez pas recevoir Akynzeo, parlez-en à votre médecin. Si vous décidez de ne pas recevoir Akynzeo (ou un autre médicament similaire), il est probable que votre chimiothérapie provoquera des nausées et des vomissements.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Vous devez arrêter de recevoir Akynzeo et contacter immédiatement votre médecin si vous présentez l'effet indésirable grave ci-dessous ; un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire.

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- réaction allergique sévère ; les signes sont une urticaire, une éruption cutanée, des démangeaisons, des difficultés pour respirer ou avaler, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et parfois une chute de la pression artérielle.

Autres effets indésirables

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- maux de tête ;
- constipation ;
- fatigue.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- chute de cheveux ;
- manque d'énergie (sensation de faiblesse) ;
- diminution de l'appétit ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- éruption sous forme de plaques en relief accompagnées de démangeaisons (urticaire) ;
- affections touchant le muscle du cœur (cardiomyopathie) ;
- sensations de tournoiement (vertiges), étourdissements ou troubles du sommeil (insomnie) ;
- problèmes d'estomac incluant gêne gastrique, ballonnement, nausées, douleurs, indigestion, hoquet, flatulences (« gaz ») ou diarrhée ;
- taux élevés de certaines enzymes, y compris de phosphatase alcaline sanguine et de transaminases hépatiques (montrés par les analyses de sang) ;
- taux élevé de créatinine, une mesure de la fonction rénale (montré par les analyses de sang) ;
- anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) (appelées « allongement des intervalles QT et PR », « troubles de la conduction », « tachycardie » et « bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ») ;
- taux faible de « neutrophiles », un type de globules blancs qui luttent contre les infections (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de globules blancs (montré par les analyses de sang).

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- douleurs dorsales, douleurs articulaires ;
- sensation de chaleur, rougeur du visage ou d'autres zones cutanées (bouffées congestives) ;
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ;
- somnolence ;
- troubles du sommeil ;
- tintements ou siffllements dans les oreilles ;
- vomissements ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- douleur thoracique (non liée à des problèmes cardiaques) ;
- engourdissement, vision trouble ;
- dépression nerveuse subite, modifications de l'humeur ;
- infection et inflammation de la vessie (cystite) ;
- hémorroïdes ;
- conjonctivite (une forme d'inflammation oculaire) ;
- taux faible de potassium (montré par les analyses de sang) ;
- modifications (ou troubles) du rythme cardiaque ;
- anomalie de fonctionnement d'une valve cardiaque (insuffisance mitrale) ;
- langue « chargée », difficultés pour avaler, bouche sèche, éructations (« rôts »), goût anormal après la prise du médicament ;
- diminution de l'apport sanguin au muscle cardiaque (ischémie myocardique) ;
- taux élevé de créatine kinase/créatine kinase MB, ce qui indique une diminution subite de l'apport sanguin au muscle cardiaque (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de troponine, ce qui indique un dysfonctionnement du muscle cardiaque (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé du pigment bilirubine, ce qui indique un dysfonctionnement hépatique (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de myoglobine, ce qui indique une atteinte musculaire (montré par les analyses de sang) ;

- taux élevé d'urée dans le sang, ce qui indique un dysfonctionnement rénal (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de « lymphocytes », un type de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les maladies (montré par les analyses de sang) ;
- taux faible de globules blancs (montré par les analyses de sang) ;
- anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) (appelées « sous-décalage du segment ST », « anomalies du segment ST-T », « bloc de branche droit ou gauche » et « bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré »).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Akynzeo

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Le délai entre la reconstitution et le début de la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures. La solution reconstituée et la solution diluée finale doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Akynzeo

- Les substances actives sont le fosnétupitant et le palonosétron. Chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant et 0,25 mg de palonosétron).
- Les autres composants sont : mannitol, édétate disodique (E386), hydroxyde de sodium (E524), acide chlorhydrique (E507) dilué (pour l'ajustement du pH).

Ce médicament contient du sodium ; voir la rubrique 2 pour plus d'informations.

Comment se présente Akynzeo et contenu de l'emballage extérieur

Akynzeo poudre pour solution à diluer pour perfusion est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche à blanc cassé et est présenté en boîte d'un flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc et opercule en aluminium. Chaque flacon contient une dose.

Boîte d'un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

MagnaPharm CZ s.r.o.

Tel: +420 234 076 049

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: +45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: +49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

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

Tel: +385 1 670 0750

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Sími: +45 32 96 68 69

Κύπρος

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Lietuva

Farma Mondo

Tél: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

MagnaPharm Hungary Kft

Tel.: +36 1 354 1840

Malte

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: +353 1 822 5404

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: 0800560044

Polska

MagnaPharm Poland sp. z o.o.

Tel: +48 22 570 27 00

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL

Tel: +40 372 502 221

Slovenija

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

MagnaPharm SK s.r.o.

Tel: +421 917 532 065

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour la reconstitution et la dilution d'AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Préparation d'Akynzeo

Étape 1	Injecter en conditions aseptiques 20 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans le flacon. Veiller à ce que le solvant coule le long de la paroi du flacon sans gicler afin d'éviter la formation de mousse. Faire tourner doucement le flacon pendant 3 minutes. La poudre doit être dissoute avant que la solution soit diluée dans la poche à perfusion.
Étape 2	Préparer en conditions aseptiques un flacon ou une poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).
Étape 3	La dilution doit être réalisée immédiatement après la reconstitution (effectuée conformément à l'étape 1). Prélever en conditions aseptiques tout le volume de solution reconstituée dans le flacon d'AKYNZEO et le transférer dans le flacon ou la poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour obtenir un volume total de 50 mL.
Étape 4	Retourner doucement le flacon ou la poche jusqu'à dissolution complète.
Étape 5	Avant l'administration, examiner la solution diluée finale pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Éliminer le flacon ou la poche si des particules et/ou une coloration anormale sont observées.

Après reconstitution et dilution, la solution finale est stable pendant 24 heures à 25 °C.

Lorsque la solution et le récipient le permettent, les médicaments à usage parentéral doivent être examinés avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.

L'aspect de la solution reconstitué est identique à celui du diluant.

Éliminer toute solution restante et tout déchet. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le médicament ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec des solutions pour lesquelles la compatibilité physico-chimique n'a pas été établie (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 6.2).

Notice : Information du patient

Akynzeo 235 mg/0,25 mg solution à diluer pour perfusion fosnétupitant/palonosétron

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Akynzeo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Akynzeo
3. Comment Akynzeo est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Akynzeo est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Akynzeo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Akynzeo

Akynzeo contient deux médicaments (« substances actives ») appelés :

- fosnétupitant,
- palonosétron.

Dans quels cas Akynzeo est-il utilisé

Akynzeo est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements chez les patients adultes qui reçoivent un traitement anticancéreux appelé « chimiothérapie ».

Comment Akynzeo agit-il

Les médicaments de chimiothérapie peuvent provoquer la libération par l'organisme de substances appelées sérotonine et substance P. Cela stimule le centre du vomissement dans le cerveau, ce qui entraîne des nausées ou des vomissements. Les médicaments contenus dans Akynzeo se lient aux récepteurs présents dans le système nerveux par lesquels la sérotonine et la substance P agissent : le fosnétupitant qui est transformé en nétupitant (un antagoniste des récepteurs NK₁) dans l'organisme bloque les récepteurs de la substance P et le palonosétron (un antagoniste des récepteurs 5-HT₃) bloque certains récepteurs de la sérotonine. En bloquant (« inhibant ») de cette façon les actions de la substance P et de la sérotonine, le médicament contribue à empêcher la stimulation du centre du vomissement et les nausées et vomissements qui en résultent.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Akynzeo

Vous ne devez jamais recevoir Akynzeo :

- si vous êtes allergique au fosnétupitant, au nétupitant ou au palonosétron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament ;
- si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Akynzeo :

- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous présentez une occlusion intestinale ou si vous avez des antécédents de constipation ;
- si vous ou l'un de vos parents proches avez déjà présenté une affection cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT » ;
- si vous avez d'autres problèmes cardiaques ;
- si vous savez que vous présentez un déséquilibre de certains minéraux dans le sang tels que le potassium et le magnésium qui n'a pas été corrigé.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Akynzeo.

Enfants et adolescents

Akynzeo ne doit pas être administré aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Akynzeo

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram ou l'escitalopram ;
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés IRSN (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) tels que la venlafaxine ou la duloxétine.

Informez également votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants, car il pourra être nécessaire que votre médecin modifie la dose de ces médicaments :

- des médicaments pouvant provoquer des anomalies du rythme cardiaque tels que l'amiodarone, la nicardipine, la quinidine, la moxifloxacine, l'halopéridol, la chlorpromazine, la quetiapine, la thioridazine ou la dompéridone ;
- des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés essentiellement par le CYP3A4 tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'éverolimus, l'alfentanil, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl ou la quinidine ;
- certains médicaments de chimiothérapie tels que le docétaxel ou l'étoposide ;
- l'érythromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes ;
- le midazolam, un sédatif utilisé pour traiter l'anxiété ;
- la dexaméthasone, qui peut être utilisée pour traiter les nausées et vomissements ;
- le kéroconazole, utilisé pour traiter le syndrome de Cushing ;
- la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et d'autres infections.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Akynzeo.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Vous ne devez pas recevoir Akynzeo si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Vous ne devez pas allaiter si vous recevez Akynzeo, car on ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourrez ressentir des étourdissements ou une fatigue après avoir reçu Akynzeo. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser des outils ou machines.

Akynzeo contient du sodium

Ce médicament contient 24,4 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,22 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), la solution finale contient environ 202 mg de sodium par dose. Cela équivaut à 10,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Akynzeo est-il administré

La dose recommandée d'Akynzeo est un flacon (chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant et 0,25 mg de palonosétron) le jour 1 de votre chimiothérapie.

- La solution est diluée avant utilisation.
- Akynzeo est administré par un médecin ou un/e infirmier/ère.
- Akynzeo est administré en goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) environ 30 minutes avant le début de votre chimiothérapie.

Votre médecin vous demandera de prendre d'autres médicaments, notamment un corticoïde (tel que la dexaméthasone) pour prévenir les nausées et vomissements. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous arrêtez de recevoir Akynzeo

Akynzeo est administré pour aider à prévenir les nausées et vomissements pendant la chimiothérapie. Si vous ne souhaitez pas recevoir Akynzeo, parlez-en à votre médecin. Si vous décidez de ne pas recevoir Akynzeo (ou un autre médicament similaire), il est probable que votre chimiothérapie provoquera des nausées et des vomissements.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Vous devez arrêter de recevoir Akynzeo et contacter immédiatement votre médecin si vous présentez l'effet indésirable grave ci-dessous ; un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire.

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- réaction allergique sévère ; les signes sont une urticaire, une éruption cutanée, des démangeaisons, des difficultés pour respirer ou avaler, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et parfois une chute de la pression artérielle.

Autres effets indésirables

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- maux de tête ;

- constipation ;
- fatigue.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- chute de cheveux ;
- manque d'énergie (sensation de faiblesse) ;
- diminution de l'appétit ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- éruption sous forme de plaques en relief accompagnées de démangeaisons (urticaire) ;
- affections touchant le muscle du cœur (cardiomyopathie) ;
- sensations de tournoiement (vertiges), étourdissements ou troubles du sommeil (insomnie) ;
- problèmes d'estomac incluant gêne gastrique, ballonnement, nausées, douleurs, indigestion, hoquet, flatulences (« gaz ») ou diarrhée ;
- taux élevés de certaines enzymes, y compris de phosphatase alcaline sanguine et de transaminases hépatiques (montrés par les analyses de sang) ;
- taux élevé de créatinine, une mesure de la fonction rénale (montré par les analyses de sang) ;
- anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) (appelées « allongement des intervalles QT et PR », « troubles de la conduction », « tachycardie » et « bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ») ;
- taux faible de « neutrophiles », un type de globules blancs qui luttent contre les infections (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de globules blancs (montré par les analyses de sang).

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- douleurs dorsales, douleurs articulaires ;
- sensation de chaleur, rougeur du visage ou d'autres zones cutanées (bouffées congestives) ;
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ;
- somnolence ;
- troubles du sommeil ;
- tintements ou siflements dans les oreilles ;
- vomissements ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- douleur thoracique (non liée à des problèmes cardiaques) ;
- engourdissement, vision trouble ;
- dépression nerveuse subite, modifications de l'humeur ;
- infection et inflammation de la vessie (cystite) ;
- hémorroïdes ;
- conjonctivite (une forme d'inflammation oculaire) ;
- taux faible de potassium (montré par les analyses de sang) ;
- modifications (ou troubles) du rythme cardiaque ;
- anomalie de fonctionnement d'une valve cardiaque (insuffisance mitrale) ;
- langue « chargée », difficultés pour avaler, bouche sèche, éructations (« rôts »), goût anormal après la prise du médicament ;
- diminution de l'apport sanguin au muscle cardiaque (ischémie myocardique) ;
- taux élevé de créatine kinase/créatine kinase MB, ce qui indique une diminution subite de l'apport sanguin au muscle cardiaque (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de troponine, ce qui indique un dysfonctionnement du muscle cardiaque (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé du pigment bilirubine, ce qui indique un dysfonctionnement hépatique (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé de myoglobine, ce qui indique une atteinte musculaire (montré par les analyses de sang) ;
- taux élevé d'urée dans le sang, ce qui indique un dysfonctionnement rénal (montré par les analyses de sang) ;

- taux élevé de « lymphocytes », un type de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les maladies (montré par les analyses de sang) ;
- taux faible de globules blancs (montré par les analyses de sang) ;
- anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) (appelées « sous-décalage du segment ST », « anomalies du segment ST-T », « bloc de branche droit ou gauche » et « bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré »).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Akynzeo

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Le délai entre la dilution et le début de la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures. La solution diluée doit être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Akynzeo

- Les substances actives sont le fosnétupitant et le palonosétron. Chaque flacon contient 235 mg de fosnétupitant et 0,25 mg de palonosétron.
- Les autres composants sont : mannitol, édétate disodique (E386), hydroxyde de sodium (E524), acide chlorhydrique (E507) dilué (pour l'ajustement du pH) et eau.

Ce médicament contient du sodium ; voir la rubrique 2 pour plus d'informations.

Comment se présente Akynzeo et contenu de l'emballage extérieur

Akynzeo solution à diluer pour perfusion est une solution stérile limpide incolore à légèrement jaune et est présenté en boîte contenant un flacon unidose de 20 mL en verre de type I avec bouchon en caoutchouc et opercule en aluminium. Chaque flacon contient une dose.

Boîte d'un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Česká republika
MagnaPharm CZ s.r.o.
Tel: +420 234 076 049

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

Deutschland
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 30 338427-0

Eesti
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

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

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

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

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

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

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

Italia
Italfarmaco
Tel: +39 02 64431

Κύπρος

Lietuva
Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

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

Magyarország
MagnaPharm Hungary Kft
Tel.: +36 1 354 1840

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

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

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

Österreich
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: 0800560044

Polska
MagnaPharm Poland sp. z o.o.
Tel: +48 22 570 27 00

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

România
MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL
Tel: +40 372 502 221

Slovenija
PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika
MagnaPharm SK s.r.o.
Tel: +421 917 532 065

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

Sverige

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour la dilution d'AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Préparation d'Akynzeo

Étape 1	Préparer en conditions aseptiques un flacon ou une poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).
Étape 2	Prélever en conditions aseptiques tout le volume de solution à diluer dans le flacon d'AKYNZEO et le transférer dans le flacon ou la poche à perfusion contenant 30 mL de solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour obtenir un volume total de 50 mL.
Étape 3	Avant l'administration, examiner la solution diluée finale pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Éliminer le flacon ou la poche si des particules et/ou une coloration anormale sont observées.

Après dilution, la solution finale est stable pendant 24 heures à 25 °C.

Lorsque la solution et le récipient le permettent, les médicaments à usage parentéral doivent être examinés avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.

L'aspect de la solution diluée est identique à celui du diluant.

Éliminer toute solution restante et tout déchet. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le médicament ne doit pas être dilué ou mélangé avec des solutions pour lesquelles la compatibilité physico-chimique n'a pas été établie (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 6.2).