

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg нетупитант (netupitant) и палоносетронов хидрохлорид, еквивалентен на 0,5 mg палоносетрон (palonosetron).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 7 mg сорбитол (E420) и 20 mg захароза. Може да съдържа също следи от лецитин, получен от соя.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Непрозрачна желатинова капсула с размер „0” (дължина 21,7 mm) с бяло тяло и капаче с карамелен цвят с отпечатано „HE1” върху тялото. Твърдата капсула е напълнена с три таблетки и една мека капсула.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Akynzeo е показан при възрастни за:

- Предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна базирана на цисплатин противоракова химиотерапия.
- Предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна противоракова химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една капсула от 300 mg/0,5 mg трябва да се прилага приблизително един час преди започване на всеки цикъл химиотерапия.

Препоръчителната перорална доза дексаметазон трябва да бъде намалена с приблизително 50%, когато се прилага едновременно с капсули нетупитант/палоносетрон (вж. точка 4.5 и схемата за приложение от клиничните проучвания в точка 5.1).

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато лекарственият продукт се използва при пациенти над 75 години, поради дългия полуживот на активните вещества и ограничения опит при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се смята за необходимо да се коригира дозата при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция на нетупитант е пренебрежима. Леката до умерена степен на бъбречно увреждане не засяга значимо фармакокинетичните параметри на палоносетрон. Общата системна експозиция на интравенозен палоносетрон се увеличава с приблизително 28% при лица с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Фармакокинетиката на палоносетрон или нетупитант не е проучвана при лица с терминален стадий на бъбречна болест, при които е необходима хемодиализа, като липсват данни за ефективността или безопасността на капсули нетупитант/палоносетрон при такива пациенти. Следователно, трябва да се избягва употребата при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор 5-8). Съществуват ограничени данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 9). Тъй като употребата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане може да бъде свързана с увеличена експозиция на нетупитант, този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на капсулите Akynzeo при педиатричната популация не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Твърдата капсула трябва да се гълта цяла и да не се отваря, тъй като съдържа 4 отделни лекарствени компонента, които трябва да се приложат едновременно.

Тя може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Запек

Тъй като палоносетрон може да увеличи времето за преминаване през дебелото черво, пациентите с анамнеза за запек или с признаци на подостра чревна обструкция трябва да бъдат проследявани след приложението (вж. точка 4.8).

Серотонинов синдром

Има съобщения за серотонинов синдром при употребата на 5-HT₃ антагонисти както самостоятелно, така и в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI). Препоръчва се подходящо наблюдение на пациентите за симптоми, подобни на серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT

Проведено е ЕКГ проучване при здрави доброволци (мъже и жени), приемащи перорално нетупитант 200 или 600 mg, прилаган в комбинация с перорален палонсетрон, съответно 0,5 или 1,5 mg. Проучването не показва никакъв клинично значим ефект върху параметрите на ЕКГ: най-голямата точкова оценка на коригирания спрямо плацебо и изходното ниво QTc интервал е 7,0 ms (горна граница на едностранния 95% доверителен интервал 8,8 ms), наблюдавано 16 часа след приложението на супратерапевтични дози (600 mg нетупитант и 1,5 mg палонсетрон). Горната граница на едностранния 95% доверителен интервал на точковите оценки на коригирания спрямо плацебо и изходното ниво QTcI е постоянно в рамките на 10 ms във всички времеви точки през 2-та дни след приложение на проучваното вещество.

Тъй като капсулите нетупитант/палонсетрон съдържат 5-HT₃ рецепторен антагонист, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба с лекарствени продукти, които увеличават QT интервала, или при пациенти, които имат или е вероятно да развият удължаване на QT интервала. Тези условия включват пациенти с лична или фамилна анамнеза за удължаване на QT, електролитни аномалии, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмия, нарушения в проводимостта и пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT или до електролитни аномалии. Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да се коригират преди приложението.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като данните при такива пациенти са ограничени.

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 и са с тесен терапевтичен диапазон (вж. точка 4.5).

Химиотерапевтични средства, които са субстрати на CYP3A4

Нетупитант е умерен инхибитор на CYP3A4 и може да увеличи експозицията на химиотерапевтичните средства, които са субстрати на CYP3A4, напр. доцетаксел (вж. точка 4.5). Следователно, пациентите трябва да се проследяват за повишена токсичност на химиотерапевтичните средства, които са субстрати на CYP3A4, включително иринотекан. Освен това, нетупитант може също да повлияе ефикасността на химиотерапевтичните средства, които се нуждаят от активиране чрез CYP3A4 метаболизъм.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 7 mg сорбитол (E420) във всяка твърда капсула. Трябва да се вземе предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, съдържащи сорбитол (E420) (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (E420) (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол (E420) в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Този лекарствен продукт съдържа също 20 mg захароза във всяка капсула. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Той може също да съдържа следи от лецитин, получен от соя. Следователно, пациенти с известна свръхчувствителност към фъстъци или соя трябва да се наблюдават внимателно за признаци на алергична реакция (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Плазмените концентрации на нетупитант биха могли да се повишат, когато капсулите нетупитант/палоносетрон се употребяват съпътстващо с друг CYP3A4 инхибитор. Плазмените концентрации на нетупитант биха могли да се понижат и това може да доведе до понижена ефикасност, когато този лекарствен продукт се употребява съпътстващо с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 активност. Този лекарствен продукт може да повиши плазмените концентрации на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират посредством CYP3A4.

При хората нетупитант се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм, медиран от CYP3A4, с второстепенна бъбречна екскреция. В доза от 300 mg при хората нетупитант е субстрат и умерен инхибитор на CYP3A4. Палоносетрон се елиминира от тялото и както чрез бъбречна екскреция, така и чрез метаболитни пътища, като последните са медираны от множество CYP ензими. Палоносетрон се метаболизира основно чрез CYP2D6, с минимален принос от изоензимите CYP3A4 и CYP1A2. Въз основа на проучвания *in vitro*, палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензима в клинично значими концентрации.

Взаимодействие между перорален нетупитант и перорален палоносетрон:

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между перорален нетупитант и перорален палоносетрон.

Взаимодействие със субстрати на CYP3A4:

Дексаметазон

Едновременното приложение на единична доза от 300 mg нетупитант с дексаметазон по схема (20 mg в Ден 1, последвано от 8 mg два пъти дневно от Ден 2 до Ден 4) значимо повишава експозицията на дексаметазон по начин, зависим от времето и дозата. AUC₀₋₂₄ (Ден 1), AUC₂₄₋₃₆ (Ден 2), AUC₈₄₋₁₀₈ и AUC_{84-∞} (Ден 4) на дексаметазон се повишават 2,4 пъти при едновременно приложение на 300 mg нетупитант. Фармакокинетичният профил на нетупитант остава непроменен, когато се прилага в комбинация с дексаметазон.

В този смисъл, пероралната доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50%, когато се прилага едновременно с капсули нетупитант/палоносетрон (вж. точка 4.2).

Химиотерапевтични лекарствени продукти (доцетаксел, етопозид, циклофосфамид)

Експозицията на доцетаксел и етопозид се повишава съответно с 37% и 21%, когато се прилагат едновременно с капсули нетупитант/палоносетрон. Не се наблюдава съответен ефект с циклофосфамид след едновременно приложение с нетупитант.

Перорални контрацептиви

Капсулите нетупитант/палоносетрон, когато се дават с единична перорална доза от 60 µg етинилестрадиол и 300 µg левоноргестрел, нямат значим ефект върху AUC на етинилестрадиола и повишават AUC на левоноргестрела 1,4 пъти; няма вероятност за клинични ефекти върху ефикасността на хормоналната контрацепция. Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на нетупитант и палоносетрон.

Еритромицин и мидазолам

Експозицията на еритромицин и мидазолам се увеличава съответно приблизително 1,3- и 2,4-кратно, когато всеки се прилага едновременно с нетупитант. Тези ефекти не се смятат за клинично значими. Фармакокинетичният профил на нетупитант не се повлиява от съпътстващото приложение нито на мидазолам, нито на еритромицин. Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини,

метаболизирани чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), трябва да се имат предвид при едновременното приложение на тези активни вещества с капсули нетупитант/палоносетрон.

Серотонинергични лекарствени продукти (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след съпътстващата употреба на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарствени продукти (включително SSRI като флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или есциталопрам и SNRI като венлафаксин или дулоксетин) (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на Akynzeo

Нетупитант се метаболизира главно чрез CYP3A4; следователно, едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират или индуцират активността на CYP3A4, могат да повлияят плазмените концентрации на нетупитант. Ето защо, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол), а съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) трябва да се избягва. Освен това този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо перорално прилагани активни вещества с тесен терапевтичен диапазон, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин.

Ефект на кетоконазол и рифампицин

Приложението на инхибитора на CYP3A4 кетоконазол с капсули нетупитант/палоносетрон повишава AUC на нетупитант 1,8 пъти и C_{max} 1,3 пъти в сравнение със самостоятелно приложение на капсули нетупитант/палоносетрон. Едновременното приложение с кетоконазол не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон.

Приложението на CYP3A4 индуктора рифампицин с Akynzeo понижава само AUC на нетупитант 5,2 пъти и C_{max} 2,6 пъти. Едновременното приложение с рифампицин не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон. Ето защо, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол), а съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) трябва да се избягва.

Други взаимодействия

Няма вероятност капсулите нетупитант/палоносетрон да си взаимодействат с лекарствени продукти, които са Р-гр субстрати. Нетупитант не е субстрат на Р-гр. Когато нетупитант се прилага в Ден 8 от 12-дневна схема с дигоксин, не са наблюдавани никакви промени във фармакокинетиката на дигоксин.

Няма вероятност от инхибиране на ефлуксияния транспортер BCRP и изоензима на глюкурониране UGT2B7 от нетупитант и неговите метаболити и, ако възникне, то е със слабо клинично значение.

In vitro данните показват, че нетупитант инхибира UGT2B7; величината на подобен ефект в клинични условия не е установена. Препоръчва се повишено внимание когато нетупитант се комбинира с перорален субстрат на този ензим (напр. зидовудин, валпроева киселина, морфин).

In vitro данните предполагат, че нетупитант инхибира ефлукса на транспортера BCRP.

Клиничното значение на този ефект не е установено.

In vitro данните показват, че нетупитант е Р-гр инхибитор. В едно проучване, проведено при здрави доброволци, нетупитант не повлиява експозицията на дигоксин, Р-гр субстрат, но увеличава неговата C_{max} 1,09 пъти [90%ДИ 0,9-1,31]. Не е изключено този ефект да бъде по-силно проявен, и поради това клинично значим, при пациенти с рак, особено при болните с абнормна бъбречна функция. Ето защо се препоръчва повишено внимание, когато нетупитант се комбинира с дигоксин или с други субстрати на Р-гр като дабигатран или колхицин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при жените

Жените с детероден потенциал не трябва да бъдат бременни или да забременяват, докато са на лечение с капсули нетупитант/палоносетрон . Трябва да се направи тест за бременност на всички жени в пременопауза преди лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на терапията и до един месец след лечението с този лекарствен продукт.

Бременност

Нетупитант

Липсват данни от употребата на нетупитант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенни ефекти при зайци без граница на безопасност (вж. точка 5.3).

Палоносетрон

Липсват данни от употребата на палоносетрон при бременни жени. Данните при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на палоносетрон, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Капсулите нетупитант/палоносетрон са противопоказани по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали палоносетрон или нетупитант се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Капсулите нетупитант/палоносетрон не трябва да се използват по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с този лекарствен продукт и в продължение на 1 месец след последната доза.

Фертилитет

Нетупитант

В проучванията при животни не се наблюдава ефект върху фертилитета.

Палоносетрон

В проучване при плъхове е наблюдавана дегенерация на семиниферния епител (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Капсулите нетупитант/палоносетрон повлияват в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като може да причини замаяност, сънливост или умора, пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини, ако възникнат подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Чести нежелани лекарствени реакции, съобщени при капсулите нетупитант/палоносетрон, са главоболие (3,6%), запек (3,0%) и умора (1,2%).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота в съответствие с MedDRA.

Следната условност е използвана за класификацията по честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
<i>Инфекции и инфестации</i>			Цистит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		Неутропения	Левкопения
		Левкоцитоза	Лимфоцитоза
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		Понижен апетит	Хипокалиемия
<i>Психични нарушения</i>		Безсъние	Остра психоза
			Промени в настроението
			Нарушение на съня
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие	Замаяност	Хипоестезия
			Сънливост
<i>Нарушения на очите</i>			Конюнктивит
			Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Вертиго	Тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>		Атриовентрикуларен блок първа степен	Аритмия
		Кардиомиопатия	Атриовентрикуларен блок втора степен
		Нарушение в проводимостта	Ляв бедрен блок
		Тахикардия	Десен бедрен блок
			Инсуфициенция на митралната клапа
			Исхемия на миокарда
			Вентрикуларни екстрасистоли
<i>Съдови нарушения</i>		Хипертония	Зачервяване
			Хипотония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Хълцане	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек	Абдоминална дистензия	Сухота в устата
		Абдоминална болка	Дисфагия
		Диария	Еруктация
		Диспепсия	Хемороиди
		Флатуленция	Обложен език
		Гадене	Повръщане
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Алопеция	Еритем
		Уртикария	Пруритус
			Обрив
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			Болка в гърба
			Болка в крайниците
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора	Астения	Усещане за топлина
			Болка в гръдния кош от несърдечен произход

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
			Извратен вкус по отношение на продукта
<i>Изследвания</i>		Повишени чернодробни трансаминази	Повишен билирубин в кръвта
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
		Повишен креатинин в кръвта	Повишена креатин фосфокиназа MB в кръвта
		Електрокардиограма с удължен QT	Повишена урея в кръвта
			Снижаване на ST сегмента в електрокардиограмата
			Абнормен ST-T сегмент в електрокардиограмата
			Повишен миоглобин в кръвта
			Повишен брой неутрофили
			Повишен тропонин

Постмаркетинговите данни показват, че профилът на нежеланите реакции като цяло е подобен на наблюдавания в клиничните изпитвания.

Описание на подбрани нежелани реакции

Нетупитант:

Няма чести нежелани реакции, приписвани на нетупитант, новият компонент на фиксираната комбинация.

Палоносетрон:

Съобщават се случаи на запек с фекалом, налагащ хоспитализация, във връзка с палоносетрон 0,75 mg.

Освен това, при перорален палоносетрон се съобщават като нежелани реакции подуване на очите, диспнея и миалгия, но без да са наблюдавани по време на разработването на този лекарствен продукт. Всички тези реакции са нечести.

От постмаркетинговата употреба на интравенозен палоносетрон се съобщават много редки случаи на анафилаксия, анафилактични/анафилактоидни реакции и шок. Признаците може да включват уртики, сърбеж, ангиоедем, ниско кръвно налягане, стягане в гърлото, стягане в гръдния кош, диспнея, загуба на съзнание.

Има също и съобщения за серотонинов синдром. Признаците може да включват тремор, ажитация, изпотяване, миоклонични движения, хипертония и висока температура.

Комбинирана капсула нетупитант и палоносетрон хидрохлорид:

Този лекарствен продукт може да съдържа следи от лецитин, получен от соя. Ето защо пациентите с известна свръхчувствителност към фъстъци или соя трябва да се проследяват внимателно за признаци на алергична реакция. Признаците може да включват уртики, кожен обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане, подуване на устата, лицето, устните, езика или гърлото и понякога понижаване на кръвното налягане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Въз основа на опита при здрави лица с експозиция на перорален нетупитант 600 mg в комбинация с палоносетрон 1,50 mg, потенциалните остри симптоми на предозиране са главоболие, замаяност, запек, тревожност, сърцебиене, еуфорично настроение и болка в краката. В случай на предозиране лекарственият продукт трябва да се спре и да се осигури общо поддържащо лечение и наблюдение. Емезата, индуцирана от лекарствен продукт, може да не е ефективна, поради антиеметичната активност на нетупитант и палоносетрон. Диализни проучвания не са извършвани. Въпреки това, поради големия обем на разпределение на палоносетрон и нетупитант, няма вероятност диализата да бъде ефективно лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици и средства против гадене, антагонисти на серотонинови (5-HT₃) рецептори; АТС код: A04AA55

Механизъм на действие

Нетупитант е селективен антагонист на човешките рецептори на субстанция Р/неврокинин 1 (NK₁).

Палоносетрон е 5-HT₃ рецепторен антагонист със силен афинитет на свързване към този рецептор и малък или никакъв афинитет към други рецептори. Химиотерапевтичните вещества предизвикват гадене и повръщане, като стимулират освобождаването на серотонин от ентéroхромафинните клетки на тънките черва. Серотонинът на свой ред активира 5-HT₃ рецепторите, локализирани върху вагусовите аферентни неврони, за да инициира рефлекс за повръщане.

Забавената емеза се свързва с активирането на неврикинин 1 (NK₁) рецепторите от семейството на тахикинините (широко разпространени в централната и периферната нервна система) от субстанция Р. Както е показано в проучванията *in vitro* и *in vivo*, нетупитант инхибира медираните от субстанция Р отговори.

Установено е, че нетупитант преминава през кръвно-мозъчната бариера със заемане на NK₁ рецепторите от 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0%, и 76,0% в стриатума, съответно след 6, 24, 48, 72, и 96 часа след приложението на 300 mg нетупитант.

Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че пероралното приложение на Akynzeo в комбинация с дексаметазон предотвратява остро и забавено гадене и повръщане, свързвани със силно и умерено еметогенна противоракова химиотерапия, в две отделни основни проучвания.

Проучване при силно еметогенна химиотерапия (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)

В едно многоцентрово, рандомизирано, паралелно, двойнослепо, контролирано клинично проучване с 694 пациенти, ефикасността и безопасността на единични дози от перорален

нетупитант в комбинация с перорален палонсетрон са сравнени с единична перорална доза палонсетрон при болни от рак, които получават схема на химиотерапия, включваща цисплатин (медиана на дозата = 75 mg/m²). Ефикасността на Akynzeo е оценена при 135 пациенти, които получават единична перорална доза (нетупитант 300 mg и палонсетрон 0,5 mg), и 136 пациенти, които получават само перорален палонсетрон 0,5 mg.

Схемите на лечение за рамената на Akynzeo и палонсетрон 0,5 mg са дадени в таблицата по-долу.

Таблица 2: Схема на лечение с перорален антиеметик —проучване НЕС

Лечебна схема	Ден 1	Дни 2 до 4
Akynzeo	Akynzeo (нетупитант 300 mg + палонсетрон 0,5 mg) Дексаметазон 12 mg	Дексаметазон 8 mg веднъж на ден
Палонсетрон	Палонсетрон 0,5 mg Дексаметазон 20 mg	Дексаметазон 8 mg два пъти на ден

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на пълен отговор (complete response, CR) (дефиниран като отсъствие на еметични епизоди, без спасителна терапия) в рамките на 120 часа (обща фаза) след започване на приложението на силно еметогенната химиотерапия.

Обобщение на ключовите резултати от това проучване е дадено в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Процент на повлияните се пациенти, получаващи химиотерапия с цисплатин, според групата на лечение и фазата

	Akynzeo N=135 %	Палонсетрон 0,5 mg N=136 %	р-стойност
Първична крайна точка			
Пълен отговор Обща фаза [§]	89,6	76,5	0,004
Главни вторични крайни точки			
Пълен отговор			
Остра фаза [‡]	98,5	89,7	0,007
Забавена фаза [†]	90,4	80,1	0,018
Без емега			
Остра фаза	98,5	89,7	0,007
Забавена фаза	91,9	80,1	0,006
Обща фаза	91,1	76,5	0,001
Без значимо гадене			
Остра фаза	98,5	93,4	0,050
Забавена фаза	90,4	80,9	0,004
Обща фаза	89,6	79,4	0,021

[‡]Остра фаза: 0 до 24 часа след лечението с цисплатин.

[†]Забавена фаза: 25 до 120 часа след лечението с цисплатин.

[§]Общо: 0 до 120 часа след лечението с цисплатин.

Проучване при умерено еметогенна химиотерапия (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC)

В едно многоцентрово, рандомизирано, паралелно, двойносляпо, контролирано с активно вещество, супериорно проучване за доказване на ефикасността и безопасността на единична перорална доза Akynzeo, са сравнени с единична перорална доза от 0,5 mg палонсетрон при болни от рак пациенти, определени да получат първия цикъл от схемата с антрациклин и

циклофосфамид за лечение на солиден злокачествен тумор. При провеждане на проучването, химиотерапевтичните схеми, съдържащи антрациклин-циклофосфамид, се смятат за умерено еметогенни. Последните насоки определят тези схеми като силно еметогенни. Всички пациенти получават единична перорална доза дексаметазон.

Таблица 4: Схема на лечение с перорален антиеметик —проучване MEC

Лечебна схема	Ден 1	Дни 2 до 3
Акунзео	Акунзео (Нетупитант 300 mg Палоносетрон 0,5 mg) Дексаметазон 12 mg	Без антиеметично лечение
Палоносетрон	Палоносетрон 0,5 mg Дексаметазон 20 mg	Без антиеметично лечение

След завършване на цикъл 1 пациентите имат избор да участват в разширение с множество цикли, като получават същото лечение, което е назначено в цикъл 1. Няма предварително определено ограничение за броя на повторните последователни цикли за всеки пациент. Общо 1450 пациенти (Акунзео n=725; Палоносетрон n=725) получават проучваното лекарство. От тях 1438 пациенти (98,8%) завършват цикъл 1 и 1286 пациенти (88,4%) продължават лечението в разширението с множество цикли. Общо 907 пациенти (62,3%) завършват разширението с множество цикли, като имат максимум осем цикъла на лечение. Общо 724 пациенти (99,9%) са лекувани с циклофосфамид. Всички пациенти са допълнително лекувани или с доксорубицин (68,0%), или с епирубицин (32,0%).

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на CR в забавената фаза, 25-120 часа след началото на приложението на химиотерапията.

Обобщение на ключовите резултати от това проучване е дадено в таблицата по-долу.

Таблица 5: Процент на повлияните се пациенти, получаващи химиотерапия с антрациклин и циклофосфамид, според лечебната група и фазата – цикъл 1

	Akynzeo N=724 %	Палоносетрон 0,5 mg N=725 %	р-стойност*
Първична крайна точка			
Пълен отговор Забавена фаза [†]	76,9	69,5	0,001
Главни вторични крайни точки			
Пълен отговор			
Остра фаза [‡]	88,4	85,0	0,047
Обща фаза [§]	74,3	66,6	0,001
Без емеца			
Остра фаза	90,9	87,3	0,025
Забавена фаза	81,8	75,6	0,004
Обща фаза	79,8	72,1	<0,001
Без значимо гадене			
Остра фаза	87,3	87,9	N.S.
Забавена фаза	76,9	71,3	0,014
Обща фаза	74,6	69,1	0,020

* р-стойност от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възрастов клас и регион.

[‡]Остра фаза: 0 до 24 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

[†]Забавена фаза: 25 до 120 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

[§]Общо: 0 до 120 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

Пациентите продължават в разширението с многократни цикли за максимум 7 допълнителни цикъла химиотерапия. Антиеметичната активност на Akynzeo се поддържа през всички повторни цикли за онези пациенти, които продължават във всеки един от многократните цикли. Въздействието на гаденето и повръщането върху ежедневиия живот на пациентите е оценено с помощта на Функционалния индекс за живота–Емеза (Functional Living Index–Emesis, FLIE). Процентът на пациентите общо без въздействие върху ежедневиия живот е с 6,3% по-висок (p стойност =0,005) в групата на Akynzeo (78,5%), отколкото в групата на палоносетрон (72,1%).

Проучване за безопасност при многократни цикли при пациенти, получаващи или силно еметогенна химиотерапия, или умерено еметогенна химиотерапия

В отделно проучване, общо 413 пациенти, подложени на първоначален и повторни цикли химиотерапия (включително схеми с карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин и доксорубицин), са рандомизирани да получават или Akynzeo ($n=309$), или апрепитант и палоносетрон ($n=104$). Безопасността и ефикасността се запазват при всички цикли.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Akynzeo във всички подгрупи на педиатричната популация при предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна базирана на цисплатин и умерено еметогенна противоракова химиотерапия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Нетупитант

Липсват данни за абсолютната бионаличност на нетупитант при хора; въз основа на данните от две проучвания с интравенозен нетупитант е изчислено, че бионаличността при хора надвишава 60%.

При проучванията с единична перорална доза, нетупитант може да бъде измерен в плазмата между 15 минути и 3 часа след приема на дозата. Плазмените концентрации следват процес на абсорбция от първи ред и достигат C_{max} след приблизително 5 часа. Наблюдава се надпропорционално повишение на параметрите C_{max} и AUC за дози от 10 mg до 300 mg.

При 82 здрави участници, на които е дадена единична перорална доза нетупитант 300 mg, максималната плазмена концентрация на нетупитант (C_{max}) е 486 ± 268 ng/ml (средно $\pm$ SD), а медианата на времето до максималната концентрация (T_{max}) е 5,25 часа, AUC е 15032 ± 6858 h.ng/ml. В един сборен анализ жените имат по-висока експозиция на нетупитант в сравнение с мъжете; има повишение на C_{max} 1,31 пъти, повишение за AUC 1,02 пъти и повишение на полуживота 1,36 пъти.

AUC_{0- ∞} и C_{max} на нетупитант се повишават съответно 1,1 пъти и 1,2 пъти след храна с високо съдържание на мазнини.

Палоносетрон

След перорално приложение, палоносетрон се абсорбира добре, като абсолютната му бионаличност достига 97%. След единични перорални дози с използване на буфериран разтвор, средните максимални концентрации на палоносетрон (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC_{0- ∞}) са пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 3,0 до 80 μ g/kg при здрави лица.

При 36 здрави мъже и жени, на които е дадена единична перорална доза от 0,5 mg палоносетрон, максималната плазмена концентрация (C_{max}) е $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (средно $\pm$ SD), а времето до максималната концентрация (T_{max}) е $5,1 \pm 1,7$ часа. При жените ($n=18$) средната AUC е 35% по-висока, а средната C_{max} е 26% по-висока отколкото при мъжете ($n=18$). При 12 болни от рак пациенти, на които е дадена единична перорална доза палоносетрон 0,5 mg един

час преди химиотерапията, $C_{\max}$ е $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, а $T_{\max}$ е $5,1 \pm 5,9$ часа. AUC е 30% по-висока при болни от рак пациенти, отколкото при здрави лица. Храната с високо съдържание на мазнини не повлиява $C_{\max}$ и AUC на пероралния палоносетрон.

Разпределение

Нетупитант

След приложение на единична перорална доза от 300 mg, при болни от рак пациенти, разпределението на нетупитант се характеризира с двукомпартиментен модел, с изчислена медиана на системния клирънс от 20,5 l/час и голям обем на разпределение в централния компартимент (486 l). Свързването на човешките плазмени протеини с нетупитант и неговите два основни метаболита M1 и M3 е $> 99\%$ при концентрации, вариращи от 10 до 1500 ng/ml. Третият основен метаболит, M2, е свързан $> 97\%$ с плазмените протеини.

Палоносетрон

Палоносетрон има обем на разпределение приблизително $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Приблизително 62% от палоносетрон са свързани с плазмените протеини.

Биотрансформация

Нетупитант

Три метаболита се откриват в човешката плазма при перорални дози нетупитант от 30 mg и по-високи (дезметил производното, M1; N-оксид производното, M2; OH-метил производното, M3). *In vitro* проучвания на метаболизма показват, че CYP3A4 и, в по-малка степен, CYP2D6 и CYP2C9 участват в метаболизма на нетупитант. След приложението на единична перорална доза от 300 mg нетупитант средните съотношения плазмен нетупитант/плазмена радиоактивност варират от 0,13 до 0,49 за 96 ч след дозата. Съотношенията са времезависими със стойности, намаляващи постепенно 24 ч след дозата, което показва, че нетупитант се метаболизира бързо. Средната $C_{\max}$ е приблизително 11%, 47% и 16% от основното вещество съответно за M1, M2 и M3; M2 има най-ниската AUC по отношение на основното вещество (14%), докато AUC на M1 и M3 е съответно приблизително 29% и 33% от основното вещество. Доказано е, че всички метаболити M1, M2 и M3 са фармакологично активни в един фармакодинамичен модел при животни, където M3 е най-мошен, а M2 най-малко активен.

Палоносетрон

Палоносетрон се елиминира посредством множество пътища, като приблизително 50% се метаболизира до образуване на два основни метаболита: N-оксид-палоносетрон и 6-S-хидрокси-палоносетрон. Всеки от тези метаболити има по-малко от 1% от антагонизиращата 5-HT₃ рецептора активност на палоносетрон. *In vitro* проучванията на метаболизма предполагат, че CYP2D6 и в по-малка степен CYP3A4 и CYP1A2 участват в метаболизма на палоносетрон. Клиничните фармакокинетични параметри обаче не са значимо различни между слаби и екстензивните метаболитатори на CYP2D6 субстрати.

Елиминиране

Нетупитант

След приложението на единична доза Akynzeo нетупитант се елиминира от организма по мултиекспоненциален начин, с привиден среден елиминационен полуживот от 88 часа при болни от рак пациенти.

Бъбречният клирънс не е значим път за елиминиране на сродните на нетупитант вещества. Средната фракция на пероралната доза нетупитант, екскретиран непроменен в урината, е по-малко от 1%; общо 3,95% и 70,7% от радиоактивната доза се открива съответно в урината и фецеса.

Приблизително половината от радиоактивността, приложена перорално като [14C]-нетупитант, се открива в урината и фецеса в рамките на 120 ч след приема на дозата. Изчислено е, че елиминирането, посредством двата пътя, завършва до Ден 29-30 след дозата.

Палоносетрон

След приложението на единична перорална доза от 0,75 mg [¹⁴C]-палоносетрон на шест здрави лица 85% до 93% от общата радиоактивност се екскретират в урината, а 5% до 8% се елиминират във фецеса. Количеството непроменен палоносетрон, екскретирано в урината, представлява приблизително 40% от приложената доза. При здрави лица, на които се дават капсули палоносетрон от 0,5 mg, терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на палоносетрон е 37 ± 12 часа (средно $\pm$ SD), а при болни от рак пациенти $t_{1/2}$ е 48 ± 19 часа. След единична доза от приблизително 0,75 mg интравенозен палоносетрон, общият телесен клирънс на палоносетрон при здрави лица е 160 ± 35 ml/h/kg (средно $\pm$ SD), а бъбречният клирънс е $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Нетупитант

Максималната концентрация и общата експозиция на нетупитант се повишават при лица с лека (n=8), умерена (n=8) и тежка степен (n=2) на чернодробно увреждане в сравнение със съответстващите здрави лица, въпреки че има изразена индивидуална вариабилност както при лицата с чернодробни увреждания, така и при здравите лица. Експозицията на нетупитант (C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) в сравнение със съответстващите здрави лица е съответно 11%, 28% и 19% по-висока при лека степен на чернодробно увреждане и 70%, 88% и 143% по-висока при лица с умерена степен на чернодробно увреждане. В този смисъл, не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 9).

Палоносетрон

Чернодробното увреждане не засяга значимо общия телесен клирънс на палоносетрон в сравнение със здравите лица. Терминалният елиминационен полуживот и средната системна експозиция на палоносетрон се повишават при лицата с тежка степен на чернодробно увреждане, но това не налага понижаване на дозата.

Бъбречно увреждане

Нетупитант

Не са правени конкретни проучвания за оценка на нетупитант при пациенти с бъбречно увреждане. В изпитването ADME по-малко от 5% от целия свързан с нетупитант материал се екскретира в урината и по-малко от 1% от дозата нетупитант се елиминира непроменен в урината; следователно, всякакво кумулиране на нетупитант или метаболити след единична доза би било пренебрежимо. Освен това, популационното ФК проучване не показва корелация между ФК параметрите на нетупитант и маркерите за бъбречна дисфункция.

Палоносетрон

Леката до умерена степен на бъбречно увреждане не засяга значимо ФК параметрите на палоносетрон. Общата системна експозиция на интравенозен палоносетрон се повишава с приблизително 28% при пациентите с тежко увреждане, спрямо здравите лица. В едно популационно ФК проучване пациентите с понижен креатининов клирънс (CL_{CR}) имат също и понижен клирънс на палоносетрон, но това понижение не би довело до значима промяна в експозицията на палоносетрон.

Следователно, Akynzeo може да се прилага без корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Нито нетупитант, нито палоносетрон са оценявани при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Палоносетрон

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Неклиничните проучвания показват, че единствено в много високи концентрации палоносетрон може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличи продължителността на акционния потенциал. Дегенерацията на семиниферния епител се свързва с палоносетрон вследствие от едномесечно проучване за токсичност при многократно перорална доза при плъхове.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучванията при животни има ограничени данни, отнасящи се до преминаването през плацентата (вж. точка 4.6). Палоносетрон не е мутагенен. Високи дози палоносетрон (всяка доза причиняваща поне 15 пъти терапевтичната експозиция при хора), прилагани ежедневно в продължение на две години, водят до повишена честота на тумори в черния дроб, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната медула) и кожни тумори, но само при плъхове, не и при мишки. Обуславящите механизми не са напълно известни, но поради приложените високи дози и тъй като лекарственият продукт е предназначен за еднократно приложение при хора, се смята, че тези данни нямат значение за клиничната употреба.

Нетупитант и комбинация с палоносетрон

Ефекти при неклиничните проучвания, основани върху фармакологични проучвания на безопасността и токсичността при еднократна и многократно доза, се наблюдават само при експозиции, за които се счита, че са по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба. Фосфолипидоза (пенести макрофаги) се наблюдава при приложението на нетупитант след многократно приложение при плъхове и кучета. Ефектите са обратими или частично обратими след периода на възстановяване. Значението на тези находки при хората е неизвестно.

Неклиничните проучвания показват, че нетупитант и неговите метаболити и комбинацията с палоносетрон само при много високи концентрации могат да блокират йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличат продължителността на акционния потенциал. Репродуктивните проучвания с нетупитант при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета, раждането или постнаталното развитие. Наблюдават се повишена честота на позиционни фетални аномалии на крайниците и лапите, сраснали сегменти на стернума и агенеза на аксесорния лоб на белия дроб след ежедневното приложение на нетупитант при зайци в дози от 10 mg/kg/ден и по-високи в периода на органогенезата. При едно пилотно проучване за установяване на дозовия диапазон при зайци се наблюдават цепнато небце, микрофталмия и афакия при четири фетуса от едно котило в групата на 30 mg/kg/ден. Значението на тези находки при хората е неизвестно. Липсват данни от проучвания с нетупитант при животни, отнасящи се до преминаването през плацентата и лактацията. Нетупитант не е мутагенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на твърдата капсула

Таблетки с нетупитант

Микрокристална целулоза (Е460)

Захарни естери на лауриновата киселина

Повидон К-30

Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Натриев стеарилфумарат
Магнезиев стеарат

Меки капсули с палonosетрон

Съдържимо на меката капсула

Глицерол монокаприлокапроат (тип I)
Глицерол
Полиглицерил олеат
Пречистена вода
Бутилхидроксианизол (E320)

Състав на меката капсула

Желатин
Глицерол
Сорбитол (E420)
1,4 сорбитан
Титанов диоксид (E171)

Състав на твърдата капсула

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Печатно мастило

Шеллак (частично естерифициран)
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/алуминий.

Опаковка от една твърда капсула или 4 x 1 твърди капсули в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 май 2015 г.
Дата на последно подновяване: 9 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Akynzeo 235 mg/0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант (fosnetupitant) (под формата на хлорид хидрохлорид), който съответства на 197,5 mg нетупитант, и 0,25 mg палоносетрон (palonosetron) (под формата на хидрохлорид).

След реконституиране и разреждане 1 ml разтвор съдържа 4,7 mg фоснетупитант, който съответства на 3,95 mg нетупитант, и 0,005 mg палоносетрон.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа приблизително 24,8 mg натрий.

Ако бъде реконституиран и разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, крайният разтвор съдържа приблизително 202 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял аморфен прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Akynzeo е показан при възрастни за:

- Предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна базирана на цисплатин противоракова химиотерапия.
- Предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна противоракова химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 235 mg/0,25 mg (съдържанието на един флакон с прах, реконституиран и разреден), прилаган като инфузия в продължение на 30 минути, като се започне приблизително 30 минути преди началото на всеки цикъл химиотерапия (вж. точка 6.6).

В края на инфузията инфузионната линия трябва да се промие със същия разтвор-носител, за да се осигури прилагане на цялото количество лекарствен продукт.

Препоръчителната перорална доза дексаметазон трябва да бъде намалена с приблизително 50%, когато се прилага едновременно с комбинация на фоснетупитант и палоносетронов хидрохлорид (вж. точка 4.5 и схемата за приложение от клиничните проучвания в точка 5.1).

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато лекарственият продукт се използва при пациенти над 75 години, поради дългия полуживот на активните вещества и ограниченият опит при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се смята за необходимо да се коригира дозата при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция на нетупитант е пренебрежима. Леката до умерена степен на бъбречно увреждане не засяга значимо фармакокинетичните параметри на палоносетрон. Общата системна експозиция на интравенозен палоносетрон се увеличава с приблизително 28% при лица с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Фармакокинетиката на палоносетрон или нетупитант не е проучвана при лица с терминален стадий на бъбречна болест, при които е необходима хемодиализа, като липсват данни за ефективността или безопасността на комбинация на фоснетупитант и палоносетронов хидрохлорид при такива пациенти. Следователно, трябва да се избягва употребата при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор 5-8). Съществуват ограничени данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 9). Тъй като употребата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане може да бъде свързана с увеличена експозиция на нетупитант, този лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Акунзео деца на възраст от 1 месец до под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно. За предпочитане е интравенозното приложение да става чрез свободно течаща интравенозна инфузия в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Запек

Тъй като палоносетрон може да увеличи времето за преминаване през дебелото черво, пациентите с анамнеза за запек или с признаци на подостра чревна обструкция трябва да бъдат проследявани след приложението (вж. точка 4.8).

Серотонинов синдром

Има съобщения за серотонинов синдром при употребата на 5-HT₃ антагонисти както самостоятелно, така и в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI). Препоръчва се подходящо наблюдение на пациентите за симптоми, подобни на серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT

Проведено е ЕКГ проучване при здрави доброволци (мъже и жени), приемащи перорално нетупитант 200 mg или 600 mg, прилаган в комбинация с перорален палоносетрон, съответно 0,5 mg или 1,5 mg. Проучването не показва никакъв клинично значим ефект върху параметрите на ЕКГ: най-голямата точкова оценка на коригирания спрямо плацебо и изходното ниво QTc интервал е 7,0 ms (горна граница на едностранния 95% доверителен интервал 8,8 ms), наблюдавано 16 часа след приложението на супратерапевтични дози (600 mg нетупитант и 1,5 mg палоносетрон). Горната граница на едностранния 95% доверителен интервал на точковите оценки на коригирания спрямо плацебо и изходното ниво QTcI е постоянно в рамките на 10 ms във всички времеви точки през 2-та дни след приложение на лекарствения продукт в проучването.

Тъй като комбинацията на нетупитант и палоносетронов хидрохлорид съдържа 5-HT₃ рецепторен антагонист, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба с лекарствени продукти, които увеличават QT интервала, или при пациенти, които имат или е вероятно да развият удължаване на QT интервала. Тези условия включват пациенти с лична или фамилна анамнеза за удължаване на QT, електролитни аномалии, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмия, нарушения в проводимостта и пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT или до електролитни аномалии. Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да се коригират преди приложението.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва за предотвратяване на гадене и повръщане в дните след химиотерапията, освен ако не е във връзка с друго приложение на химиотерапия.

Той не трябва да се използва за лечение на гадене и повръщане след химиотерапия.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като данните при такива пациенти са ограничени.

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 и са с тесен терапевтичен диапазон (вж. точка 4.5).

Химиотерапевтични средства, които са субстрати на CYP3A4

Нетупитант е умерен инхибитор на CYP3A4 и може да увеличи експозицията на химиотерапевтичните средства, които са субстрати на CYP3A4, напр. доцетаксел (вж. точка 4.5). Следователно, пациентите трябва да се проследяват за повишена токсичност на химиотерапевтичните средства, които са субстрати на CYP3A4, включително иринотекан. Освен това, нетупитант може също да повлияе ефикасността на химиотерапевтичните средства, които се нуждаят от активиране чрез CYP3A4 метаболизъм.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 24,8 mg натрий на флакон, еквивалентни на 1,24% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен

на СЗО.

Ако бъде реконституиран и разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, крайният разтвор съдържа приблизително 202 mg натрий на доза, еквивалентни на 10,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Когато е приложен интравенозно, фоснетупитант бързо се превръща в нетупитант.

След интравенозно приложение на фоснетупитант има вероятност да възникнат взаимодействия с други лекарствени продукти с активни вещества, които си взаимодействат с перорален нетупитант. Следната информация е получена от проучвания, проведени с перорален нетупитант, и проучвания, проведени с интравенозен фоснетупитант.

При хората, нетупитант се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм, медиран от CYP3A4, с второстепенна бъбречна екскреция. В доза от 300 mg при хората нетупитант е субстрат и умерен инхибитор на CYP3A4. Палоносетрон се елиминира от тялото както чрез бъбречна екскреция, така и чрез метаболитни пътища, като последните са медираны от множество CYP ензими. Палоносетрон се метаболизира основно чрез CYP2D6, с минимален принос от изоензимите CYP3A4 и CYP1A2. Въз основа на проучвания *in vitro*, палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензима в клинично значими концентрации.

Взаимодействие между перорален нетупитант и перорален палоносетрон

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между перорален нетупитант и перорален палоносетрон.

Взаимодействие със субстрати на CYP3A4

Дексаметазон

Едновременното приложение на единична перорална доза от 300 mg нетупитант или единична интравенозна доза от 235 mg фоснетупитант с дексаметазон по схема (20 mg в Ден 1, последвано от 8 mg два пъти дневно от Ден 2 до Ден 4) значимо повишава експозицията на дексаметазон по начин, зависим от времето и дозата. AUC_{84-∞} (Ден 4) на дексаметазон се повишава 2,4 пъти при едновременно приложение на 300 mg нетупитант или 235 mg фоснетупитант. Фармакокинетичният профил на нетупитант остава непроменен, когато се прилага в комбинация с дексаметазон.

В този смисъл, пероралната доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50%, когато се прилага едновременно с комбинация на фоснетупитант и палоносетронов хидрохлорид (вж. точка 4.2).

Химиотерапевтични лекарствени продукти (доцетаксел, етопозид, циклофосфамид)

Експозицията на доцетаксел и етопозид се повишава съответно с 37% и 21%, когато се прилагат едновременно с капсули нетупитант/палоносетрон. Не се наблюдава съответен ефект с циклофосфамид след едновременно приложение с нетупитант.

Перорални контрацептиви

Нетупитант/палоносетрон капсули, когато се дават с единична перорална доза от 60 µg етинилестрадиол и 300 µg левоноргестрел, нямат значим ефект върху AUC на етинилестрадиола и повишават AUC на левоноргестрела 1,4 пъти; няма вероятност за клинични ефекти върху ефикасността на хормоналната контрацепция. Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на нетупитант и палоносетрон.

Еритромицин и мидазолам

Експозицията на еритромицин и мидазолам се увеличава съответно приблизително 1,3- и 2,4-кратно, когато всеки се прилага едновременно с перорално приложение нетупитант. Тези ефекти

не се смятат за клинично значими. Фармакокинетичният профил на нетупитант не се повлиява от съпътстващото приложение нито на мидазолам, нито на еритромицин. Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизирани чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), трябва да се имат предвид при едновременното приложение на тези активни вещества с комбинацията на нетупитант и палоносетронов хидрохлорид.

Серотонинергични лекарствени продукти (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след съпътстващата употреба на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарствени продукти (включително SSRI като флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или есциталопрам и SNRI като венлафаксин или дулоксетин) (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на Akynzeo

Нетупитант се метаболизира главно чрез CYP3A4; следователно, едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират или индуцират активността на CYP3A4, могат да повлияят плазмените концентрации на нетупитант. Ето защо, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол), а съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) трябва да се избягва. Освен това този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо перорално прилагани активни вещества с тесен терапевтичен диапазон, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин.

Ефект на кетоконазол и рифампицин

Приложението на инхибитора на CYP3A4 кетоконазол с перорално приложени капсули нетупитант/палоносетрон повишава AUC на нетупитант 1,8 пъти и C_{max} 1,3 пъти в сравнение със самостоятелно приложение на Akynzeo. Едновременното приложение с кетоконазол не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон.

Приложението на CYP3A4 индуктора рифампицин с перорално приложен Akynzeo понижава само AUC на нетупитант 5,2 пъти и C_{max} 2,6 пъти. Едновременното приложение с рифампицин не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон. Ето защо, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол), а съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) трябва да се избягва.

Други взаимодействия

Няма вероятност фоснетупитант/палоносетрон прах за концентрат за инфузионен разтвор да си взаимодейства с лекарствени продукти, които са Р-гр субстрати. Нетупитант не е субстрат на Р-гр. Когато нетупитант се прилага в Ден 8 от 12-дневна схема с дигоксин, не са наблюдавани никакви промени във фармакокинетиката на дигоксин.

Няма вероятност от инхибиране на ефлуксияния транспортер BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) от фоснетупитант, нетупитант и неговите метаболити и, ако възникне, то е със слабо клинично значение.

In vitro данните показват, че фоснетупитант инхибира UGT2B7 / UGT2B15, а нетупитант инхибира UGT2B7; величината на подобен ефект в клинични условия не е установена. Ето защо се препоръчва повишено внимание когато нетупитант и фоснетупитант се комбинират с перорален субстрат на този ензим (напр. зидовудин, валпроева киселина, морфин).

In vitro данните предполагат, че нетупитант инхибира ефлукса на транспортера BCRP.

Клиничното значение на този ефект не е установено.

In vitro данните показват, че нетупитант е Р-гр инхибитор. В едно проучване, проведено при здрави доброволци, нетупитант не повлиява експозицията на дигоксин, Р-гр субстрат, но

увеличава неговата $C_{\max}$ 1,09 пъти [90% ДИ 0,9-1,31]. Не е изключено този ефект да бъде по-силно проявен, и поради това клинично значим, при пациенти с рак, особено при болните с абнормна бъбречна функция. Ето защо се препоръчва повишено внимание, когато нетупитант се комбинира с дигоксин или с други субстрати на Р-gp като дабигатран или колхицин.

Фармакодинамични взаимодействия

Акунзео съдържа 5-HT₃ рецепторен антагонист, палоносетрон, който може да увеличи удължаването на QT интервала. Ето защо трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, включително, но не само: левофлоксацин, амитриптилин, алфузозин, азитромицин, арсенов триоксид (вж. точка 4.4).

Освен това се препоръчва да се подхожда с повишено внимание, в случай че фоснетупитант/палоносетрон се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират хипокалиемия, като ампицилин, албутерол, тербуталин, фуросемид, тиазид или лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия, като бета блокери, верапамил, дилтиазем, дигиталис и противоаритмични лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при жените

Жените с детероден потенциал не трябва да бъдат бременни или да забременяват, докато са на лечение с фоснетупитант/палоносетрон прах за концентрат за инфузионен разтвор. Трябва да се направи тест за бременност на всички жени в пременопауза преди лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на терапията и до един месец след лечението с този лекарствен продукт.

Бременност

Фоснетупитант

Липсват данни от употребата на фоснетупитант или нетупитант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенни ефекти при зайци без граница на безопасност (вж. точка 5.3).

Палоносетрон

Липсват данни от употребата на палоносетрон при бременни жени. Данните при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на палоносетрон, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Акунзео е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали палоносетрон или нетупитант се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Акунзео не трябва да се използва по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с този лекарствен продукт и в продължение на 1 месец след последната доза.

Фертилитет

Фоснетупитант

В проучванията при животни не се наблюдава ефект върху фертилитета.

Палоносетрон

В проучване при плъхове е наблюдавана дегенерация на семиниферния епител (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Акунзео повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като може да причини замаяност, сънливост или умора, пациентите трябва да бъдат предупреждени да не шофират или да не работят с машини, ако възникнат подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Чести нежелани лекарствени реакции, съобщени при Акунзео, са главоболие (3,6%), запек (3,0%) и умора (1,2%). Никое от тези събития не е сериозно.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота в съответствие с MedDRA.

Следната условност е използвана за класификацията по честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
<i>Инфекции и инфестации</i>			Цистит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		Неутропения	Левкопения
		Левкоцитоза	Лимфоцитоза
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		Понижен апетит	Хипокалиемия
<i>Психични нарушения</i>		Безсъние	Остра психоза
			Промени в настроението
			Нарушение на съня
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие	Замаяност	Хипоестезия
			Сънливост
<i>Нарушения на очите</i>			Конюнктивит
			Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Вертиго	Тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>		Атриовентрикуларен блок първа степен	Аритмия
		Кардиомиопатия	Атриовентрикуларен блок втора степен
		Нарушение в проводимостта	Ляв бедрен блок
		Тахикардия	Десен бедрен блок
			Инсуфициенция на митралната клапа
			Исхемия на миокарда
			Вентрикуларни екстрасистоли
<i>Съдови нарушения</i>		Хипертония	Зачервяване
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Хълцане	Хипотония
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек	Абдоминална дистензия	Сухота в устата
		Абдоминална болка	Дисфагия
		Диария	Еруктация
		Диспепсия	Хемороиди
		Флатуленция	Обложен език
		Гадене	Повръщане
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Алопеция	Еритем
		Уртикария	Пруритус
			Обрив
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			Болка в гърба
			Болка в крайниците
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора	Астения	Усещане за топлина
			Болка в гръдния кош от несърдечен произход

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
			Извратен вкус по отношение на продукта
<i>Изследвания</i>		Повишени чернодробни трансаминази	Повишен билирубин в кръвта
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
		Повишен креатинин в кръвта	Повишена креатин фосфокиназа МВ в кръвта
		Електрокардиограма с удължен QT	Повишена урея в кръвта
			Снижаване на ST сегмента в електрокардиограмата
			Абнормен ST-T сегмент в електрокардиограмата
			Повишен миоглобин в кръвта
			Повишен брой неутрофили
			Повишен тропонин

Постмаркетинговите данни показват, че профилът на нежеланите реакции като цяло е подобен на наблюдавания в клиничните изпитвания.

Описание на подбрани нежелани реакции

Нетупитант:

Няма чести нежелани реакции, приписвани на нетупитант, новият компонент на фиксираната комбинация.

Палоносетрон:

Съобщават се случаи на запек с фекалом, налагащи хоспитализация, във връзка с палоносетрон 0,75 mg.

Освен това, при перорален палоносетрон се съобщават нежелани реакции като подуване на очите, диспнея и миалгия, но без да са наблюдавани по време на разработването на комбинацията на нетупитант и палоносетронов хидрохлорид. Всички тези реакции са нечести.

От постмаркетинговата употреба на интравенозен палоносетрон се съобщават много редки случаи на анафилаксия, анафилактични/анафилактоидни реакции и шок. Признаците може да включват уртики, сърбеж, ангиоедем, ниско кръвно налягане, стягане в гърлото, стягане в гръдния кош, диспнея, загуба на съзнание.

Има съобщения за серотонинов синдром при самостоятелно приложение на палоносетрон. Признаците може да включват тремор, ажитация, изпотяване, миоклонични движения, хипертония и висока температура.

Профилът на безопасност на Akynzeo 235 mg/0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор е подобен на този на Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Въз основа на опита при здрави лица с експозиция на перорален нетупитант 600 mg в комбинация с палоносетрон 1,50 mg, потенциалните остри симптоми на предозиране са главоболие, замаяност, запек, тревожност, сърцебиене, еуфорично настроение и болка в краката. В случай на предозиране лекарственият продукт трябва да се спре и да се осигури общо поддържащо лечение и наблюдение. Емезата, индуцирана от лекарствен продукт, може да не е ефективна, поради антиеметичната активност на нетупитант и палоносетрон. Диализни проучвания не са извършвани. Въпреки това, поради големия обем на разпределение на палоносетрон и нетупитант, няма вероятност диализата да бъде ефективно лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици и средства против гадене, антагонисти на серотонинови (5-HT₃) рецептори; АТС код: A04AA55

Механизъм на действие

Нетупитант е селективен антагонист на човешките рецептори на субстанция Р/неврокинин 1 (NK₁) рецептори.

Фоснетупитант е предлекарство на нетупитант и когато се прилага интравенозно, бързо се превръща в нетупитант (вж. точка 5.2).

Палоносетрон е 5-HT₃ рецепторен антагонист със силен афинитет на свързване към този рецептор и малък или никакъв афинитет към други рецептори. Химиотерапевтичните вещества предизвикват гадене и повръщане, като стимулират освобождаването на серотонин от ентохромафинните клетки на тънките черва. Серотонинът на свой ред активира 5-HT₃ рецепторите, локализирани върху вагусовите аферентни неврони, за да инициира рефлекс за повръщане.

Забавената емеза се свързва с активирането на неврокинин 1 (NK₁) рецепторите от семейството на тахикинините (широко разпространени в централната и периферната нервна система) от субстанция Р. Както е показано в проучванията *in vitro* и *in vivo*, нетупитант инхибира медираните от субстанция Р отговори.

Установено е, че нетупитант преминава през кръвно-мозъчната бариера със заемане на NK₁ рецепторите от 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0%, и 76,0% в стриатума, съответно след 6, 24, 48, 72, и 96 часа след приложението на 300 mg нетупитант.

Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че пероралното приложение на Akynzeo в комбинация с дексаметазон предотвратява остро и забавено гадене и повръщане, свързвани със силно и умерено еметогенна противоракова химиотерапия, в две отделни основни проучвания.

Проучване при силно еметогенна химиотерапия (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)
В едно многоцентрово, рандомизирано, паралелно, двойносляпо, контролирано клинично проучване с 694 пациенти, ефикасността и безопасността на единични дози от перорален нетупитант в комбинация с перорален палоносетрон са сравнени с единична перорална доза

палоносетрон при болни от рак, които получават схема на химиотерапия, включваща цисплатин (медиана на дозата = 75 mg/m²). Ефикасността на Акунзео е оценена при 135 пациенти, които получават единична перорална доза (нетупитант 300 mg и палоносетрон 0,5 mg), и 136 пациенти, които получават само перорален палоносетрон 0,5 mg.

Схемите на лечение за рамената на Акунзео и палоносетрон 0,5 mg са дадени в Таблица 2 по-долу.

Таблица 2: Схема на лечение с перорален антиеметик —проучване НЕС

Лечебна схема	Ден 1	Дни 2 до 4
Акунзео	Акунзео (нетупитант 300 mg + палоносетрон 0,5 mg) Дексаметазон 12 mg	Дексаметазон 8 mg веднъж на ден
Палоносетрон	Палоносетрон 0,5 mg Дексаметазон 20 mg	Дексаметазон 8 mg два пъти на ден

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на пълен отговор (complete response, CR) (дефиниран като отсъствие на еметични епизоди, без спасителна терапия) в рамките на 120 часа (обща фаза) след започване на приложението на силно еметогенната химиотерапия. Обобщение на ключовите резултати от това проучване е дадено в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Процент на повлиялите се пациенти, получаващи химиотерапия с цисплатин, според групата на лечение и фазата

	Акунзео N=135 %	Палоносетрон 0,5 mg N=136 %	р-стойност
Първична крайна точка			
Пълен отговор Обща фаза [§]	89,6	76,5	0,004
Главни вторични крайни точки			
Пълен отговор			
Остра фаза [‡]	98,5	89,7	0,007
Забавена фаза [†]	90,4	80,1	0,018
Без емеза			
Остра фаза	98,5	89,7	0,007
Забавена фаза	91,9	80,1	0,006
Обща фаза	91,1	76,5	0,001
Без значимо гадене			
Остра фаза	98,5	93,4	0,050
Забавена фаза	90,4	80,9	0,004
Обща фаза	89,6	79,4	0,021

[‡]Остра фаза: 0 до 24 часа след лечението с цисплатин.

[†]Забавена фаза: 25 до 120 часа след лечението с цисплатин.

[§]Общо: 0 до 120 часа след лечението с цисплатин.

Проучване при умерено еметогенна химиотерапия (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC)

В едно многоцентрово, рандомизирано, паралелно, двойносляпо, контролирано с активно вещество, супериорно проучване за доказване на ефикасността и безопасността на единична перорална доза Акунзео, са сравнени с единична перорална доза от 0,5 mg палоносетрон при болни от рак пациенти, определени да получат първия цикъл от схемата с антрациклин и циклофосфамид за лечение на солиден злокачествен тумор. При провеждане на проучването,

химиотерапевтичните схеми, съдържащи антрациклин-циклофосфамид, се смятат за умерено еметогенни. Последните насоки определят тези схеми като силно еметогенни. Всички пациенти получават единична перорална доза дексаметазон.

Таблица 4: Схема на лечение с перорален антиеметик —проучване MEC

Лечебна схема	Ден 1	Дни 2 до 3
Акунзео	Акунзео (Нетупитант 300 mg + Палоносетрон 0,5 mg) Дексаметазон 12 mg	Без антиеметично лечение
Палоносетрон	Палоносетрон 0,5 mg Дексаметазон 20 mg	Без антиеметично лечение

След завършване на цикъл 1 пациентите имат избор да участват в разширение с множество цикли, като получават същото лечение, което е назначено в цикъл 1. Няма предварително определено ограничение за броя на повторните последователни цикли за всеки пациент. Общо 1450 пациенти (Акунзео n=725; Палоносетрон n=725) получават проучваното лекарство. От тях 1438 пациенти (98,8%) завършват цикъл 1 и 1286 пациенти (88,4%) продължават лечението в разширението с множество цикли. Общо 907 пациенти (62,3%) завършват разширението с множество цикли, като имат максимум осем цикъла на лечение.

Общо 724 пациенти (99,9%) са лекувани с циклофосфамид. Всички пациенти са допълнително лекувани или с доксорубин (68,0%), или с епирубин (32,0%).

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на CR в забавената фаза, 25-120 часа след началото на приложението на химиотерапията.

Обобщение на ключовите резултати от това проучване е дадено в Таблица 5 по-долу.

Таблица 5: Процент на повлияните се пациенти, получаващи химиотерапия с антрациклин и циклофосфамид, според лечебната група и фазата – цикъл 1

	Akynzeo N=724 %	Палоносетрон 0,5 mg N=725 %	р-стойност*
Първична крайна точка			
Пълен отговор			
Забавена фаза [†]	76,9	69,5	0,001
Главни вторични крайни точки			
Пълен отговор			
Остра фаза [‡]	88,4	85,0	0,047
Обща фаза [§]	74,3	66,6	0,001
Без емеза			
Остра фаза	90,9	87,3	0,025
Забавена фаза	81,8	75,6	0,004
Обща фаза	79,8	72,1	<0,001
Без значимо гадене			
Остра фаза	87,3	87,9	N.S.
Забавена фаза	76,9	71,3	0,014
Обща фаза	74,6	69,1	0,020

* р-стойност от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възрастов клас и регион.

[‡]Остра фаза: 0 до 24 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

[†]Забавена фаза: 25 до 120 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

[§]Общо: 0 до 120 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

Пациентите продължават в разширението с многократни цикли за максимум 7 допълнителни цикъла химиотерапия. Антиеметичната активност на Akynzeo се поддържа през всички повторни цикли за онези пациенти, които продължават във всеки един от многократните цикли. Въздействието на гаденето и повръщането върху ежедневиия живот на пациентите е оценено с помощта на Функционалния индекс за живота–Емеза (Functional Living Index–Emesis, FLIE). Процентът на пациентите общо без въздействие върху ежедневиия живот е с 6,3% по-висок (p стойност = 0,005) в групата на Akynzeo (78,5%), отколкото в групата на палоносетрон (72,1%).

Проучване за безопасност при многократни цикли при пациенти, получаващи или силно еметогенна химиотерапия, или умерено еметогенна химиотерапия

В отделно проучване, общо 413 пациенти, подложени на първоначален и повторни цикли химиотерапия (включително схеми с карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин и доксорубицин), са рандомизирани да получават или Akynzeo ($n=309$), или апрепитант и палоносетрон ($n=104$). Безопасността и ефикасността се запазват при всички цикли.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Akynzeo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при предотвратяване на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия, съгласно решение на PIP за разрешеното показание. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Нетупитант

Липсват данни за абсолютната бионаличност на нетупитант при хора; въз основа на данните от две проучвания с интравенозен нетупитант е изчислено, че бионаличността при хора надвишава 60%.

При проучванията с единична перорална доза, нетупитант може да бъде измерен в плазмата между 15 минути и 3 часа след приема на дозата. Плазмените концентрации следват процес на абсорбция от първи ред и достигат C_{max} след приблизително 5 часа. Наблюдава се надпропорционално повишение на параметрите C_{max} и AUC за дози от 10 mg до 300 mg. При 82 здрави участници, на които е дадена единична перорална доза нетупитант 300 mg, максималната плазмена концентрация на нетупитант (C_{max}) е 486 ± 268 ng/ml (средно $\pm$ SD), а медианата на времето до максималната концентрация (T_{max}) е 5,25 часа, AUC е 15032 ± 6858 h.ng/ml. В един сборен анализ жените имат по-висока експозиция на нетупитант в сравнение с мъжете; има повишение на C_{max} 1,31 пъти, повишение за AUC 1,02 пъти и повишение на полуживота 1,36 пъти.

AUC_{0- ∞} и C_{max} на нетупитант се повишават съответно 1,1 пъти и 1,2 пъти след храна с високо съдържание на мазнини.

Фоснетупитант

След приложение на единична доза Akynzeo, приложена като 30-минутна инфузия на здрави лица и пациенти с рак, фоснетупитант постига C_{max} в края на инфузията с привиден терминален полуживот по-малък от 1 час. В рамките на 30 минути от завършване на инфузията концентрацията на фоснетупитант намалява до под 1% от C_{max} . Фармакокинетичните параметри на нетупитант и палоносетрон са подобни на наблюдаваните след Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули.

Таблица 6: ФК параметри (средни и CV%) след приложение на единична доза Akynzeo прах за концентрат за инфузионен разтвор при здрави доброволци (ЗД) и пациенти с рак

		Фоснетупитант	Нетупитант	Палоносетрон ²
C _{max} (ng/ml)	ЗД	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Пациенти	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t _{max} ¹ (h)	ЗД	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Пациенти	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	ЗД	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Пациенти	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
t _{1/2} (h)	ЗД	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Пациенти	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ медиана (min-max); ² i.v. болус при ЗД

C_{max} и AUC на фоснетупитант са по-ниски при пациентите, отколкото при здравите лица, въпреки че системните експозиции на нетупитант са сравними.

При здрави лица има пропорционално на дозата повишение на системната експозиция на фоснетупитант с повишението на дозата фоснетупитант от 17,6 до 353 mg.

Палоносетрон

След перорално приложение, палоносетрон се абсорбира добре, като абсолютната му бионаличност достига 97%. След единични перорални дози с използване на буфериран разтвор, средните максимални концентрации на палоносетрон (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC_{0-∞}) са пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 3,0 до 80 µ/kg при здрави лица.

При 36 здрави мъже и жени, на които е дадена единична перорална доза от 0,5 mg палоносетрон, максималната плазмена концентрация (C_{max}) е 0,81 ± 1,66 ng/ml (средно ± SD), а времето до максималната концентрация (T_{max}) е 5,1 ± 1,7 часа. При жените (n=18) средната AUC е 35% по-висока, а средната C_{max} е 26% по-висока отколкото при мъжете (n=18). При 12 болни от рак пациенти, на които е дадена единична перорална доза палоносетрон 0,5 mg един час преди химиотерапията, C_{max} е 0,93 ± 0,34 ng/ml, а T_{max} е 5,1 ± 5,9 часа. AUC е 30% по-висока при болни от рак пациенти, отколкото при здрави лица. Храната с високо съдържание на мазнини не повлиява C_{max} и AUC на пероралния палоносетрон.

Разпределение

Нетупитант

След приложение на единична перорална доза от 300 mg, при болни от рак пациенти, разпределението на нетупитант се характеризира с двукомпартиментен модел, с изчислена медиана на системния клирънс от 20,5 l/час и голям обем на разпределение в централния компартимент (486 l). Свързването на човешките плазмени протеини с нетупитант и неговите два основни метаболита M1 и M3 е > 99% при концентрации, вариращи от 10 до 1500 ng/ml. Третият основен метаболит, M2, е свързан > 97% с плазмените протеини.

Фоснетупитант

Средният ± SD обем на разпределение (V_z) на фоснетупитант при здрави лица и при пациенти е съответно 124 ± 76 l и 296 ± 535 l. Свързването на фоснетупитант с човешките плазмени протеини е 92% при 1 микромол и 95% при 10 микромола. Свободната фракция е в диапазона от 5 до 8%.

Палоносетрон

Палоносетрон има обем на разпределение приблизително 8,3 ± 2,5 l/kg. Приблизително 62% от палоносетрон са свързани с плазмените протеини.

Биотрансформация

Нетупитант

Три метаболита се откриват в човешката плазма при перорални дози нетупитант от 30 mg и по-високи (дезметил производното, M1; N-оксид производното, M2; ОН-метил производното, M3). *In vitro* проучвания на метаболизма показват, че CYP3A4 и, в по-малка степен, CYP2D6 и CYP2C9 участват в метаболизма на нетупитант. След приложението на единична перорална доза от 300 mg нетупитант средните съотношения плазмен нетупитант/плазмена радиоактивност варират от 0,13 до 0,49 за 96 ч след дозата. Съотношенията са времезависими със стойности, намаляващи постепенно 24 ч след дозата, което показва, че нетупитант се метаболизира бързо. Средната $C_{\max}$ е приблизително 11%, 47% и 16% от основното вещество съответно за M1, M2 и M3; M2 има най-ниската AUC по отношение на основното вещество (14%), докато AUC на M1 и M3 е съответно приблизително 29% и 33% от основното вещество. Доказано е, че всички метаболити M1, M2 и M3 са фармакологично активни в един фармакодинамичен модел при животни, където M3 е най-мошен, а M2 най-малко активен.

Фоснетупитант

Фоснетупитант *in vivo* бързо се превръща в нетупитант посредством метаболитна хидролиза. При пациенти, получаващи интравенозно Akynzeo 235 mg/0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор, експозицията на нетупитант е 17 пъти експозицията на фоснетупитант, определена от съотношението на техните AUC. Метаболитите на нетупитант M1, M2 и M3 се генерират бързо от освободения нетупитант. При пациентите експозицията на метаболитите M1, M2 и M3 е 32%, 21% и 28% от експозицията на нетупитант, определена от съотношението на техните AUC. Медианата на $t_{\max}$ за M1, M2 и M3 е съответно 12, 2 и 12 часа.

Палоносетрон

Палоносетрон се елиминира посредством множество пътища, като приблизително 50% се метаболизира до образуване на два основни метаболита: N-оксид-палоносетрон и 6-S-хидрокси-палоносетрон. Всеки от тези метаболити има по-малко от 1% от антагонизиращата 5-HT₃ рецептора активност на палоносетрон. *In vitro* проучванията на метаболизма предполагат, че CYP2D6 и в по-малка степен CYP3A4 и CYP1A2 участват в метаболизма на палоносетрон. Клиничните фармакокинетични параметри обаче не са значимо различни между слаби и екстензивните метаболизатори на CYP2D6 субстрати.

Елиминиране

Нетупитант

След приложението на единична доза Akynzeo нетупитант се елиминира от организма по мултиекспоненциален начин, с привиден среден елиминационен полуживот от 88 часа при болни от рак пациенти.

Бъбречният клирънс не е значим път за елиминиране на сродните на нетупитант вещества. Средната фракция на пероралната доза нетупитант, екскретиран непроменен в урината, е по-малко от 1%; общо 3,95% и 70,7% от радиоактивната доза се открива съответно в урината и фецеса.

Приблизително половината от радиоактивността, приложена перорално като [14C]-нетупитант, се открива в урината и фецеса в рамките на 120 ч след приема на дозата. Изчислено е, че елиминирането, посредством двата пътя, завършва до Ден 29-30 след дозата.

Фоснетупитант

След интравенозно приложение на Akynzeo 235 mg/0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор плазмените концентрации на фоснетупитант намаляват в съответствие с биекспоненциален профил. Тридесет минути след края на инфузията средната плазмена концентрация на фоснетупитант е под 1% от $C_{\max}$.

Палоносетрон

След приложението на единична перорална доза от 0,75 mg [14C]-палоносетрон на шест здрави лица 85% до 93% от общата радиоактивност се екскретират в урината, а 5% до 8% се

елиминират във фецеса. Количеството непроменен палоносетрон, екскретирано в урината, представлява приблизително 40% от приложената доза. При здрави лица, на които се дават капсули палоносетрон от 0,5 mg, терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на палоносетрон е 37 ± 12 часа (средно $\pm$ SD), а при болни от рак пациенти $t_{1/2}$ е 48 ± 19 часа. След единична доза от приблизително 0,75 mg интравенозен палоносетрон, общият телесен клирънс на палоносетрон при здрави лица е 160 ± 35 ml/h/kg (средно $\pm$ SD), а бъбречният клирънс е $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Нетупитант

Максималната концентрация и общата експозиция на нетупитант се повишават при лица с лека (n=8), умерена (n=8) и тежка степен (n=2) на чернодробно увреждане в сравнение със съответстващите здрави лица, въпреки че има изразена индивидуална вариабилност както при лицата с чернодробни увреждания, така и при здравите лица. Експозицията на нетупитант (C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) в сравнение със съответстващите здрави лица е съответно 11%, 28% и 19% по-висока при лека степен на чернодробно увреждане и 70%, 88% и 143% по-висока при лица с умерена степен на чернодробно увреждане. В този смисъл, не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 9).

Палоносетрон

Чернодробното увреждане не засяга значимо общия телесен клирънс на палоносетрон в сравнение със здравите лица. Терминалният елиминационен полуживот и средната системна експозиция на палоносетрон се повишават при лицата с тежка степен на чернодробно увреждане, но това не налага понижаване на дозата.

Бъбречно увреждане

Нетупитант

Не са правени конкретни проучвания за оценка на нетупитант при пациенти с бъбречно увреждане. В изпитването ADME по-малко от 5% от целия свързан с нетупитант материал се екскретира в урината и по-малко от 1% от дозата нетупитант се елиминира непроменен в урината; следователно, всякакво кумулиране на нетупитант или метаболити след единична доза би било пренебрежимо. Освен това, популационното ФК проучване не показва корелация между ФК параметрите на нетупитант и маркерите за бъбречна дисфункция.

Палоносетрон

Леката до умерена степен на бъбречно увреждане не засяга значимо ФК параметрите на палоносетрон. Общата системна експозиция на интравенозен палоносетрон се повишава с приблизително 28% при пациентите с тежко увреждане, спрямо здравите лица. В едно популационно ФК проучване пациентите с понижен креатининов клирънс (CL_{CR}) имат също и понижен клирънс на палоносетрон, но това понижение не би довело до значима промяна в експозицията на палоносетрон.

Следователно, Akynzeo може да се прилага без корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Нито нетупитант, нито палоносетрон са оценявани при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Палоносетрон

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Неклиничните проучвания показват, че единствено в много високи концентрации палоносетрон може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличи продължителността на акционния потенциал. Дегенерацията на семиниферния епител се свързва с палоносетрон вследствие от едномесечно проучване за токсичност при многократно перорална доза при плъхове.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучвания при животни има ограничени данни, отнасящи се до преминаването през плацентата (вж. точка 4.6). Палоносетрон не е мутагенен. Високи дози палоносетрон (всяка доза причиняваща поне 30 пъти терапевтичната експозиция при хората), прилагани ежедневно в продължение на две години, водят до повишена честота на тумори в черния дроб, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната медула) и кожни тумори, но само при плъхове, не и при мишки. Обуславящите механизми не са напълно известни, но поради приложените високи дози и тъй като лекарственият продукт е предназначен за еднократно приложение при хора, се смята, че тези данни нямат значение за клиничната употреба.

Нетупитант и комбинация с палоносетрон

Ефекти при неклиничните проучвания, основани върху фармакологични проучвания на безопасността и токсичността при еднократна и многократно доза, се наблюдават само при експозиции, за които се счита, че са по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба. Фосфолипидоза (пенести макрофаги) се наблюдава при приложението на нетупитант след многократно приложение при плъхове и кучета. Ефектите са обратими или частично обратими след периода на възстановяване. Значението на тези находки при хората е неизвестно.

Неклиничните проучвания показват, че нетупитант и неговите метаболити и комбинацията с палоносетрон само при много високи концентрации могат да блокират йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличат продължителността на акционния потенциал. Репродуктивните проучвания с нетупитант при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета, раждането или постнаталното развитие. Наблюдават се повишена честота на позиционни фетални аномалии на крайниците и лапите, сраснали сегменти на стернума и агенеза на аксесорния лоб на белия дроб след ежедневното приложение на нетупитант при зайци в дози от 10 mg/kg/ден и по-високи в периода на органогенезата. При едно пилотно проучване за установяване на дозовия диапазон при зайци се наблюдават цепнато небце, микрофталмия и афакия при четири фетуса от едно котило в групата на 30 mg/kg/ден. Значението на тези находки при хората е неизвестно. Липсват данни от проучвания с нетупитант при животни, отнасящи се до преминаването през плацентата и лактацията. Нетупитант не е мутагенен.

Фоснетупитант

Ежедневното интравенозно приложение на фоснетупитант при плъхове (при 3 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия) през периода на органогенезата довежда до забавена осификация на пубиса. Не се наблюдават ефекти върху ембрио-феталното развитие при ежедневно приложение на максимум 13 mg/kg фоснетупитант при плъхове (2 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия). Поради ограничената системна експозиция на фоснетупитант при бременни плъхове не е възможно да се даде основано на AUC сравнение на експозицията на фоснетупитант при плъхове и хора. Наблюдава се повишение на резорбцията при ежедневно интравенозно

приложение на фоснетупитант в доза 6 mg/kg/ден и по-висока при зайци (9 пъти AUC за фоснетупитант и 0,4 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия) в периода на органогенезата. Не е наблюдаван ефект при зайци при 3 mg/kg/ден (5,4 пъти AUC за фоснетупитант и 0,4 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия). Ежедневното интравенозно приложение на 39 mg/kg фоснетупитант при плъхове (3 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия) по време на органогенезата и в периода на лактацията води до по-ниско телесно тегло при поколенията при раждането и през периода на съзряване и забавено физическо развитие (отделяне на ушната мида, отваряне на очите и отделяне на препуциума). Тези ефекти се асоциират с токсичност на майката (понижено наддаване на тегло и консумация на храна). Не възникват ефекти при поколенията или майките при 13 mg/kg/ден (2 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия).

Комбинация фоснетупитант–палоносетрон

Интравенозно и интраартериално приложение при зайци: като клинични признаци се наблюдава много лек до слаб еритем. Не се забелязват промени при микроскопски преглед. Паравенозно приложение (неправилен път на въвеждане/погрешно приложение) при зайци: като клинични признаци се наблюдават много лек до слаб еритем и много лек едем. При микроскопски преглед се съобщава хронично възпаление (от леко до умерено), епидермална хиперплазия (от минимална до лека) на дермата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Динатриев едетат (E386)

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (E507) (1M за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Akynzeo прах за концентрат за инфузионен разтвор е несъвместим с всички разтвори, съдържащи двувалентни катиони (напр. Ca^{2+} , Mg^{2+}), включително разтвор на Hartman и Ringer лактат.

Akynzeo прах за концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се влива едновременно или да се смесва с други интравенозни вещества, добавки или лекарствени продукти, освен ако не е доказана съвместимост. Ако същата интравенозна линия се използва за последваща инфузия на няколко различни лекарствени продукта, линията трябва да се промие преди и след инфузията на Akynzeo с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид инжекционен разтвор.

6.3 Срок на годност

5 години

Съхранявайте реконституирания и разреден разтвор под 25°C.

Продуктът трябва да бъде разреден незабавно след реконституиране. Химичната, физичната и микробиологичната стабилност в периода на използване след реконституиране и разреждане е доказана в продължение на 24 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозов 50 ml флакон от стъкло с 20 mm гумена запушалка и 20 mm алуминиева обкатка.
Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Акунзео трябва да бъде реконституиран и след това разреден преди приложение.

Приготвяне на Акунзео

Стъпка 1	Асептично инжектирайте 20 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор във флакона. Внимавайте разтворителят да се добавя във флакона, като се стича по стените му, а не да се впръсква, за да се предотврати запенване. Завъртайте леко флакона в продължение на 3 минути. Прахът трябва да се разтвори преди разтворът да бъде разреден в инфузионния сак.
Стъпка 2	Асептично пригответе флакон или сак за инфузия, напълнени с 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
Стъпка 3	Разреждането трябва да стане веднага след реконституирането (според Стъпка 1). Асептично изтеглете целия обем на реконституирания разтвор от флакона с АКYNZEO и прехвърлете във флакона или сака за инфузия, съдържащ 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи общ обем от 50 ml.
Стъпка 4	Леко обръщайте флакона или сака, докато се смеси напълно.
Стъпка 5	Преди приложението проверете крайния разреден разтвор за частици и промяна на цвета. Изхвърлете флакона или сака, ако се наблюдават частици и/или промяна на цвета.

Акунзео не трябва да бъде реконституиран или смесван с разтвори, за които не е установена физична и химична съвместимост (вж. точка 6.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 май 2015 г.

Дата на последно подновяване: 9 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Akynzeo 235 mg/0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 20 ml съдържа 235 mg фоснетупитант (fosnetupitant) (под формата на хлорид хидрохлорид), който съответства на 197,5 mg нетупитант, и 0,25 mg палоносетрон (palonosetron) (под формата на хидрохлорид).

Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 11,75 mg фоснетупитант, който съответства на 9,87 mg нетупитант, и 0,0125 mg палоносетрон.

След разреждане 1 ml разтвор съдържа 4,7 mg фоснетупитант, който съответства на 3,95 mg нетупитант, и 0,005 mg палоносетрон.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа приблизително 24,4 mg натрий.

Ако бъде разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, крайният разтвор съдържа приблизително 202 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Akynzeo е показан при възрастни за:

- Предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна базирана на цисплатин противоракова химиотерапия.
- Предотвратяване на остро и забавено гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна противоракова химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 235 mg/0,25 mg (съдържанието на един флакон с концентрат, разреден), прилаган като инфузия в продължение на 30 минути, като се започне приблизително 30 минути преди началото на всеки цикъл химиотерапия (вж. точка 6.6).

В края на инфузията инфузионната линия трябва да се промие със същия разтвор-носител, за да се осигури прилагане на цялото количество лекарствен продукт.

Препоръчителната перорална доза дексаметазон трябва да бъде намалена с приблизително 50%, когато се прилага едновременно с комбинация на фоснетупитант и палоносетронов хидрохлорид (вж. точка 4.5 и схемата за приложение от клиничните проучвания в точка 5.1).

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато лекарственият продукт се използва при пациенти над 75 години, поради дългия полуживот на активните вещества и ограниченият опит при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се смята за необходимо да се коригира дозата при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция на нетупитант е пренебрежима. Леката до умерена степен на бъбречно увреждане не засяга значимо фармакокинетичните параметри на палоносетрон. Общата системна експозиция на интравенозен палоносетрон се увеличава с приблизително 28% при лица с тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Фармакокинетиката на палоносетрон или нетупитант не е проучвана при лица с терминален стадий на бъбречна болест, при които е необходима хемодиализа, като липсват данни за ефективността или безопасността на комбинация на фоснетупитант и палоносетронов хидрохлорид при такива пациенти. Следователно, трябва да се избягва употребата при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор 5-8). Съществуват ограничени данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 9). Тъй като употребата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане може да бъде свързана с увеличена експозиция на нетупитант, този лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Акунзео деца на възраст от 1 месец до под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно. За предпочитане е интравенозното приложение да става чрез свободно течаща интравенозна инфузия в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Запек

Тъй като палоносетрон може да увеличи времето за преминаване през дебелото черво, пациентите с анамнеза за запек или с признаци на подостра чревна обструкция трябва да бъдат проследявани след приложението (вж. точка 4.8).

Серотонинов синдром

Има съобщения за серотонинов синдром при употребата на 5-HT₃ антагонисти както самостоятелно, така и в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI). Препоръчва се подходящо наблюдение на пациентите за симптоми, подобни на серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT

Проведено е ЕКГ проучване при здрави доброволци (мъже и жени), приемащи перорално нетупитант 200 mg или 600 mg, прилаган в комбинация с перорален палоносетрон, съответно 0,5 mg или 1,5 mg. Проучването не показва никакъв клинично значим ефект върху параметрите на ЕКГ: най-голямата точкова оценка на коригирания спрямо плацебо и изходното ниво QTc интервал е 7,0 ms (горна граница на едностранния 95% доверителен интервал 8,8 ms), наблюдавано 16 часа след приложението на супратерапевтични дози (600 mg нетупитант и 1,5 mg палоносетрон). Горната граница на едностранния 95% доверителен интервал на точковите оценки на коригирания спрямо плацебо и изходното ниво QTcI е постоянно в рамките на 10 ms във всички времеви точки през 2-та дни след приложение на лекарствения продукт в проучването.

Тъй като комбинацията на нетупитант и палоносетронов хидрохлорид съдържа 5-HT₃ рецепторен антагонист, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба с лекарствени продукти, които увеличават QT интервала, или при пациенти, които имат или е вероятно да развият удължаване на QT интервала. Тези условия включват пациенти с лична или фамилна анамнеза за удължаване на QT, електролитни аномалии, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмия, нарушения в проводимостта и пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT или до електролитни аномалии. Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да се коригират преди приложението.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва за предотвратяване на гадене и повръщане в дните след химиотерапията, освен ако не е във връзка с друго приложение на химиотерапия.

Той не трябва да се използва за лечение на гадене и повръщане след химиотерапия.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като данните при такива пациенти са ограничени.

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 и са с тесен терапевтичен диапазон (вж. точка 4.5).

Химиотерапевтични средства, които са субстрати на CYP3A4

Нетупитант е умерен инхибитор на CYP3A4 и може да увеличи експозицията на химиотерапевтичните средства, които са субстрати на CYP3A4, напр. доцетаксел (вж. точка 4.5). Следователно, пациентите трябва да се проследяват за повишена токсичност на химиотерапевтичните средства, които са субстрати на CYP3A4, включително иринотекан. Освен това, нетупитант може също да повлияе ефикасността на химиотерапевтичните средства, които се нуждаят от активиране чрез CYP3A4 метаболизъм.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 24,4 mg натрий на флакон, еквивалентни на 1,22% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен

на СЗО.

Ако бъде разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, крайният разтвор съдържа приблизително 202 mg натрий на доза, еквивалентни на 10,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Когато е приложен интравенозно, фоснетупитант бързо се превръща в нетупитант.

След интравенозно приложение на фоснетупитант има вероятност да възникнат взаимодействия с други лекарствени продукти с активни вещества, които си взаимодействат с перорален нетупитант. Следната информация е получена от проучвания, проведени с перорален нетупитант, и проучвания, проведени с интравенозен фоснетупитант.

При хората, нетупитант се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм, медиран от CYP3A4, с второстепенна бъбречна екскреция. В доза от 300 mg при хората нетупитант е субстрат и умерен инхибитор на CYP3A4. Палоносетрон се елиминира от тялото както чрез бъбречна екскреция, така и чрез метаболитни пътища, като последните са медираны от множество CYP ензими. Палоносетрон се метаболизира основно чрез CYP2D6, с минимален принос от изоензимите CYP3A4 и CYP1A2. Въз основа на проучвания *in vitro*, палоносетрон не инхибира и не индуцира цитохром P450 изоензима в клинично значими концентрации.

Взаимодействие между перорален нетупитант и перорален палоносетрон

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между перорален нетупитант и перорален палоносетрон.

Взаимодействие със субстрати на CYP3A4

Дексаметазон

Едновременното приложение на единична перорална доза от 300 mg нетупитант или единична интравенозна доза от 235 mg фоснетупитант с дексаметазон по схема (20 mg в Ден 1, последвано от 8 mg два пъти дневно от Ден 2 до Ден 4) значимо повишава експозицията на дексаметазон по начин, зависим от времето и дозата. AUC_{84-∞} (Ден 4) на дексаметазон се повишава 2,4 пъти при едновременно приложение на 300 mg нетупитант или 235 mg фоснетупитант. Фармакокинетичният профил на нетупитант остава непроменен, когато се прилага в комбинация с дексаметазон.

В този смисъл, пероралната доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50%, когато се прилага едновременно с комбинация на фоснетупитант и палоносетронов хидрохлорид (вж. точка 4.2).

Химиотерапевтични лекарствени продукти (доцетаксел, етопозид, циклофосфамид)

Експозицията на доцетаксел и етопозид се повишава съответно с 37% и 21%, когато се прилагат едновременно с капсули нетупитант/палоносетрон. Не се наблюдава съответен ефект с циклофосфамид след едновременно приложение с нетупитант.

Перорални контрацептиви

Нетупитант/палоносетрон капсули, когато се дават с единична перорална доза от 60 µg етинилестрадиол и 300 µg левоноргестрел, нямат значим ефект върху AUC на етинилестрадиола и повишават AUC на левоноргестрела 1,4 пъти; няма вероятност за клинични ефекти върху ефикасността на хормоналната контрацепция. Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на нетупитант и палоносетрон.

Еритромицин и мидазолам

Експозицията на еритромицин и мидазолам се увеличава съответно приблизително 1,3- и 2,4-кратно, когато всеки се прилага едновременно с перорално приложение на нетупитант. Тези ефекти

не се смятат за клинично значими. Фармакокинетичният профил на нетупитант не се повлиява от съпътстващото приложение нито на мидазолам, нито на еритромицин. Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизирани чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), трябва да се имат предвид при едновременното приложение на тези активни вещества с комбинацията на нетупитант и палоносетронов хидрохлорид.

Серотонинергични лекарствени продукти (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след съпътстващата употреба на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарствени продукти (включително SSRI като флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или есциталопрам и SNRI като венлафаксин или дулоксетин) (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на Akynzeo

Нетупитант се метаболизира главно чрез CYP3A4; следователно, едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират или индуцират активността на CYP3A4, могат да повлияят плазмените концентрации на нетупитант. Ето защо, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол), а съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) трябва да се избягва. Освен това този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо перорално прилагани активни вещества с тесен терапевтичен диапазон, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин.

Ефект на кетоназол и рифампицин

Приложението на инхибитора на CYP3A4 кетоназол с перорално приложени капсули нетупитант/палоносетрон повишава AUC на нетупитант 1,8 пъти и C_{max} 1,3 пъти в сравнение със самостоятелно приложение на Akynzeo. Едновременното приложение с кетоназол не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон.

Приложението на CYP3A4 индуктора рифампицин с перорално приложен Akynzeo понижава само AUC на нетупитант 5,2 пъти и C_{max} 2,6 пъти. Едновременното приложение с рифампицин не повлиява фармакокинетиката на палоносетрон. Ето защо, трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол), а съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) трябва да се избягва.

Други взаимодействия

Няма вероятност фоснетупитант/палоносетрон концентрат за инфузионен разтвор да си взаимодейства с лекарствени продукти, които са Р-гр субстрати. Нетупитант не е субстрат на Р-гр. Когато нетупитант се прилага в Ден 8 от 12-дневна схема с дигоксин, не са наблюдавани никакви промени във фармакокинетиката на дигоксин.

Няма вероятност от инхибиране на ефлуксияния транспортер BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) от фоснетупитант, нетупитант и неговите метаболити и, ако възникне, то е със слабо клинично значение.

In vitro данните показват, че фоснетупитант инхибира UGT2B7/UGT2B15, а нетупитант инхибира UGT2B7; величината на подобен ефект в клинични условия не е установена. Ето защо се препоръчва повишено внимание когато нетупитант и фоснетупитант се комбинират с перорален субстрат на този ензим (напр. зидовудин, валпроева киселина, морфин).

In vitro данните предполагат, че нетупитант инхибира ефлукса на транспортера BCRP.

Клиничното значение на този ефект не е установено.

In vitro данните показват, че нетупитант е Р-гр инхибитор. В едно проучване, проведено при здрави доброволци, нетупитант не повлиява експозицията на дигоксин, Р-гр субстрат, но

увеличава неговата $C_{\max}$ 1,09 пъти [90% ДИ 0,9-1,31]. Не е изключено този ефект да бъде по-силно проявен, и поради това клинично значим, при пациенти с рак, особено при болните с абнормна бъбречна функция. Ето защо се препоръчва повишено внимание, когато нетупитант се комбинира с дигоксин или с други субстрати на Р-gp като дабигатран или колхицин.

Фармакодинамични взаимодействия

Акунзео съдържа 5-HT₃ рецепторен антагонист, палоносетрон, който може да увеличи удължаването на QT интервала. Ето защо трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, включително, но не само: левофлоксацин, амитриптилин, алфузозин, азитромицин, арсенов триоксид (вж. точка 4.4).

Освен това се препоръчва да се подхожда с повишено внимание, в случай че фоснетупитант/палоносетрон се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират хипокалиемия, като ампицилин, албутерол, тербуталин, фуросемид, тиазид или лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия, като бета блокери, верапамил, дилтиазем, дигиталис и противоаритмични лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при жените

Жените с детероден потенциал не трябва да бъдат бременни или да забременяват, докато са на лечение с фоснетупитант/палоносетрон концентрат за инфузионен разтвор. Трябва да се направи тест за бременност на всички жени в пременопауза преди лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на терапията и до един месец след лечението с този лекарствен продукт.

Бременност

Фоснетупитант

Липсват данни от употребата на фоснетупитант или нетупитант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенни ефекти при зайци без граница на безопасност (вж. точка 5.3).

Палоносетрон

Липсват данни от употребата на палоносетрон при бременни жени. Данните при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на палоносетрон, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Акунзео е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали палоносетрон или нетупитант се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Акунзео не трябва да се използва по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с този лекарствен продукт и в продължение на 1 месец след последната доза.

Фертилитет

Фоснетупитант

В проучванията при животни не се наблюдава ефект върху фертилитета.

Палоносетрон

В проучване при плъхове е наблюдавана дегенерация на семиниферния епител (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Акунзео повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като може да причини замаяност, сънливост или умора, пациентите трябва да бъдат предупреждени да не шофират или да не работят с машини, ако възникнат подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Чести нежелани лекарствени реакции, съобщени при Акунзео, са главоболие (3,6%), запек (3,0%) и умора (1,2%). Никое от тези събития не е сериозно.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота в съответствие с MedDRA.

Следната условност е използвана за класификацията по честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
<i>Инфекции и инфестации</i>			Цистит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		Неутропения	Левкопения
		Левкоцитоза	Лимфоцитоза
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		Понижен апетит	Хипокалиемия
<i>Психични нарушения</i>		Безсъние	Остра психоза
			Промени в настроението
			Нарушение на съня
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие	Замаяност	Хипоестезия
			Сънливост
<i>Нарушения на очите</i>			Конюнктивит
			Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Вертиго	Тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>		Атриовентрикуларен блок първа степен	Аритмия
		Кардиомиопатия	Атриовентрикуларен блок втора степен
		Нарушение в проводимостта	Ляв бедрен блок
		Тахикардия	Десен бедрен блок
			Инсуфициенция на митралната клапа
			Исхемия на миокарда
			Вентрикуларни екстрасистоли
<i>Съдови нарушения</i>		Хипертония	Зачервяване
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Хълцане	Хипотония
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек	Абдоминална дистензия	Сухота в устата
		Абдоминална болка	Дисфагия
		Диария	Еруктация
		Диспепсия	Хемороиди
		Флатуленция	Обложен език
		Гадене	Повръщане
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Алоpecia	Еритем
		Уртикария	Пруритус
			Обрив
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			Болка в гърба
			Болка в крайниците
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора	Астения	Усещане за топлина
			Болка в гръдния кош от несърдечен произход

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
			Извратен вкус по отношение на продукта
<i>Изследвания</i>		Повишени чернодробни трансаминази	Повишен билирубин в кръвта
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
		Повишен креатинин в кръвта	Повишена креатин фосфокиназа МВ в кръвта
		Електрокардиограма с удължен QT	Повишена урея в кръвта
			Снижаване на ST сегмента в електрокардиограмата
			Абнормен ST-T сегмент в електрокардиограмата
			Повишен миоглобин в кръвта
			Повишен брой неутрофили
			Повишен тропонин

Постмаркетинговите данни показват, че профилът на нежеланите реакции като цяло е подобен на наблюдавания в клиничните изпитвания.

Описание на подбрани нежелани реакции

Нетупитант:

Няма чести нежелани реакции, приписвани на нетупитант, новият компонент на фиксираната комбинация.

Палоносетрон:

Съобщават се случаи на запек с фекалом, налагащи хоспитализация, във връзка с палоносетрон 0,75 mg.

Освен това, при перорален палоносетрон се съобщават нежелани реакции като подуване на очите, диспнея и миалгия, но без да са наблюдавани по време на разработването на комбинацията на нетупитант и палоносетронов хидрохлорид. Всички тези реакции са нечести.

От постмаркетинговата употреба на интравенозен палоносетрон се съобщават много редки случаи на анафилаксия, анафилактични/анафилактоидни реакции и шок. Признаците може да включват уртики, сърбеж, ангиоедем, ниско кръвно налягане, стягане в гърлото, стягане в гръдния кош, диспнея, загуба на съзнание.

Има съобщения за серотонинов синдром при самостоятелно приложение на палоносетрон. Признаците може да включват тремор, ажитация, изпотяване, миоклонични движения, хипертония и висока температура.

Профилът на безопасност на Akynzeo 235 mg/0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор е подобен на този на Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Въз основа на опита при здрави лица с експозиция на перорален нетупитант 600 mg в комбинация с палоносетрон 1,50 mg, потенциалните остри симптоми на предозиране са главоболие, замаяност, запек, тревожност, сърцебиене, еуфорично настроение и болка в краката. В случай на предозиране лекарственият продукт трябва да се спре и да се осигури общо поддържащо лечение и наблюдение. Емезата, индуцирана от лекарствен продукт, може да не е ефективна, поради антиеметичната активност на нетупитант и палоносетрон. Диализни проучвания не са извършвани. Въпреки това, поради големия обем на разпределение на палоносетрон и нетупитант, няма вероятност диализата да бъде ефективно лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици и средства против гадене, антагонисти на серотонинови (5-HT₃) рецептори; АТС код: A04AA55

Механизъм на действие

Нетупитант е селективен антагонист на човешките рецептори на субстанция Р/неврокинин 1 (NK₁) рецептори.

Фоснетупитант е предлекарство на нетупитант и когато се прилага интравенозно, бързо се превръща в нетупитант (вж. точка 5.2).

Палоносетрон е 5-HT₃ рецепторен антагонист със силен афинитет на свързване към този рецептор и малък или никакъв афинитет към други рецептори. Химиотерапевтичните вещества предизвикват гадене и повръщане, като стимулират освобождаването на серотонин от ентохромафинните клетки на тънките черва. Серотонинът на свой ред активира 5-HT₃ рецепторите, локализирани върху вагусовите аферентни неврони, за да инициира рефлекс за повръщане.

Забавената емеза се свързва с активирането на неврикинин 1 (NK₁) рецепторите от семейството на тахикинините (широко разпространени в централната и периферната нервна система) от субстанция Р. Както е показано в проучванията *in vitro* и *in vivo*, нетупитант инхибира медираните от субстанция Р отговори.

Установено е, че нетупитант преминава през кръвно-мозъчната бариера със заемане на NK₁ рецепторите от 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0%, и 76,0% в стриатума, съответно след 6, 24, 48, 72, и 96 часа след приложението на 300 mg нетупитант.

Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че пероралното приложение на Akynzeo в комбинация с дексаметазон предотвратява остро и забавено гадене и повръщане, свързвани със силно и умерено еметогенна противоракова химиотерапия, в две отделни основни проучвания.

Проучване при силно еметогенна химиотерапия (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)
В едно многоцентрово, рандомизирано, паралелно, двойносляпо, контролирано клинично проучване с 694 пациенти, ефикасността и безопасността на единични дози от перорален нетупитант в комбинация с перорален палоносетрон са сравнени с единична перорална доза

палоносетрон при болни от рак, които получават схема на химиотерапия, включваща цисплатин (медиана на дозата = 75 mg/m²). Ефикасността на Акунзео е оценена при 135 пациенти, които получават единична перорална доза (нетупитант 300 mg и палоносетрон 0,5 mg), и 136 пациенти, които получават само перорален палоносетрон 0,5 mg.

Схемите на лечение за рамената на Акунзео и палоносетрон 0,5 mg са дадени в Таблица 2 по-долу.

Таблица 2: Схема на лечение с перорален антиеметик —проучване НЕС

Лечебна схема	Ден 1	Дни 2 до 4
Акунзео	Акунзео (нетупитант 300 mg + палоносетрон 0,5 mg) Дексаметазон 12 mg	Дексаметазон 8 mg веднъж на ден
Палоносетрон	Палоносетрон 0,5 mg Дексаметазон 20 mg	Дексаметазон 8 mg два пъти на ден

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на пълен отговор (complete response, CR) (дефиниран като отсъствие на еметични епизоди, без спасителна терапия) в рамките на 120 часа (обща фаза) след започване на приложението на силно еметогенната химиотерапия. Обобщение на ключовите резултати от това проучване е дадено в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Процент на повлиялите се пациенти, получаващи химиотерапия с цисплатин, според групата на лечение и фазата

	Акунзео N=135 %	Палоносетрон 0,5 mg N=136 %	р-стойност
Първична крайна точка			
Пълен отговор Обща фаза [§]	89,6	76,5	0,004
Главни вторични крайни точки			
Пълен отговор			
Остра фаза [‡]	98,5	89,7	0,007
Забавена фаза [†]	90,4	80,1	0,018
Без емеза			
Остра фаза	98,5	89,7	0,007
Забавена фаза	91,9	80,1	0,006
Обща фаза	91,1	76,5	0,001
Без значимо гадене			
Остра фаза	98,5	93,4	0,050
Забавена фаза	90,4	80,9	0,004
Обща фаза	89,6	79,4	0,021

[‡]Остра фаза: 0 до 24 часа след лечението с цисплатин.

[†]Забавена фаза: 25 до 120 часа след лечението с цисплатин.

[§]Общо: 0 до 120 часа след лечението с цисплатин.

Проучване при умерено еметогенна химиотерапия (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC)

В едно многоцентрово, рандомизирано, паралелно, двойносляпо, контролирано с активно вещество, супериорно проучване за доказване на ефикасността и безопасността на единична перорална доза Акунзео, са сравнени с единична перорална доза от 0,5 mg палоносетрон при болни от рак пациенти, определени да получат първия цикъл от схемата с антрациклин и циклофосфамид за лечение на солиден злокачествен тумор. При провеждане на проучването,

химиотерапевтичните схеми, съдържащи антрациклин-циклофосфамид, се смятат за умерено еметогенни. Последните насоки определят тези схеми като силно еметогенни. Всички пациенти получават единична перорална доза дексаметазон.

Таблица 4: Схема на лечение с перорален антиеметик —проучване MEC

Лечебна схема	Ден 1	Дни 2 до 3
Акунзео	Акунзео (Нетупитант 300 mg + Палоносетрон 0,5 mg) Дексаметазон 12 mg	Без антиеметично лечение
Палоносетрон	Палоносетрон 0,5 mg Дексаметазон 20 mg	Без антиеметично лечение

След завършване на цикъл 1 пациентите имат избор да участват в разширение с множество цикли, като получават същото лечение, което е назначено в цикъл 1. Няма предварително определено ограничение за броя на повторните последователни цикли за всеки пациент. Общо 1450 пациенти (Акунзео n=725; Палоносетрон n=725) получават проучваното лекарство. От тях 1438 пациенти (98,8%) завършват цикъл 1 и 1286 пациенти (88,4%) продължават лечението в разширението с множество цикли. Общо 907 пациенти (62,3%) завършват разширението с множество цикли, като имат максимум осем цикъла на лечение.

Общо 724 пациенти (99,9%) са лекувани с циклофосфамид. Всички пациенти са допълнително лекувани или с доксорубицин (68,0%), или с епирубицин (32,0%).

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на CR в забавената фаза, 25-120 часа след началото на приложението на химиотерапията.

Обобщение на ключовите резултати от това проучване е дадено в Таблица 5 по-долу.

Таблица 5: Процент на повлияните се пациенти, получаващи химиотерапия с антрациклин и циклофосфамид, според лечебната група и фазата – цикъл 1

	Akynzeo N=724 %	Палоносетрон 0,5 mg N=725 %	р-стойност*
Първична крайна точка			
Пълен отговор Забавена фаза [†]	76,9	69,5	0,001
Главни вторични крайни точки			
Пълен отговор			
Остра фаза [‡]	88,4	85,0	0,047
Обща фаза [§]	74,3	66,6	0,001
Без емеза			
Остра фаза	90,9	87,3	0,025
Забавена фаза	81,8	75,6	0,004
Обща фаза	79,8	72,1	<0,001
Без значимо гадене			
Остра фаза	87,3	87,9	N.S.
Забавена фаза	76,9	71,3	0,014
Обща фаза	74,6	69,1	0,020

* р-стойност от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по възрастов клас и регион.

[‡]Остра фаза: 0 до 24 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

[†]Забавена фаза: 25 до 120 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

[§]Общо: 0 до 120 часа след схема с антрациклин и циклофосфамид

Пациентите продължават в разширението с многократни цикли за максимум 7 допълнителни цикъла химиотерапия. Антиеметичната активност на Akynzeo се поддържа през всички повторни цикли за онези пациенти, които продължават във всеки един от многократните цикли. Въздействието на гаденето и повръщането върху ежедневиия живот на пациентите е оценено с помощта на Функционалния индекс за живота–Емеза (Functional Living Index–Emesis, FLIE). Процентът на пациентите общо без въздействие върху ежедневиия живот е с 6,3% по-висок (p стойност = 0,005) в групата на Akynzeo (78,5%), отколкото в групата на палоносетрон (72,1%).

Проучване за безопасност при многократни цикли при пациенти, получаващи или силно еметогенна химиотерапия, или умерено еметогенна химиотерапия

В отделно проучване, общо 413 пациенти, подложени на първоначален и повторни цикли химиотерапия (включително схеми с карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин и доксорубицин), са рандомизирани да получават или Akynzeo ($n=309$), или апрепитант и палоносетрон ($n=104$). Безопасността и ефикасността се запазват при всички цикли.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Akynzeo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при предотвратяване на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия, съгласно решение на PIP за разрешеното показание. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Нетупитант

Липсват данни за абсолютната бионаличност на нетупитант при хора; въз основа на данните от две проучвания с интравенозен нетупитант е изчислено, че бионаличността при хора надвишава 60%.

При проучванията с единична перорална доза, нетупитант може да бъде измерен в плазмата между 15 минути и 3 часа след приема на дозата. Плазмените концентрации следват процес на абсорбция от първи ред и достигат C_{max} след приблизително 5 часа. Наблюдава се надпропорционално повишение на параметрите C_{max} и AUC за дози от 10 mg до 300 mg. При 82 здрави участници, на които е дадена единична перорална доза нетупитант 300 mg, максималната плазмена концентрация на нетупитант (C_{max}) е 486 ± 268 ng/ml (средно $\pm$ SD), а медианата на времето до максималната концентрация (T_{max}) е 5,25 часа, AUC е 15032 ± 6858 h.ng/ml. В един сборен анализ жените имат по-висока експозиция на нетупитант в сравнение с мъжете; има повишение на C_{max} 1,31 пъти, повишение за AUC 1,02 пъти и повишение на полуживота 1,36 пъти.

AUC_{0- ∞} и C_{max} на нетупитант се повишават съответно 1,1 пъти и 1,2 пъти след храна с високо съдържание на мазнини.

Фоснетупитант

След приложение на единична доза Akynzeo, приложена като 30-минутна инфузия на здрави лица и пациенти с рак, фоснетупитант постига C_{max} в края на инфузията с привиден терминален полуживот по-малък от 1 час. В рамките на 30 минути от завършване на инфузията концентрацията на фоснетупитант намалява до под 1% от C_{max} . Фармакокинетичните параметри на нетупитант и палоносетрон са подобни на наблюдаваните след Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули.

Таблица 6: ФК параметри (средни и CV%) след приложение на единична доза Akynzeo концентрат за инфузионен разтвор при здрави доброволци (ЗД) и пациенти с рак

		Фоснетупитант	Нетупитант	Палоносетрон ²
C _{max} (ng/ml)	ЗД	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Пациенти	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t _{max} ¹ (h)	ЗД	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Пациенти	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	ЗД	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Пациенти	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
t _{1/2} (h)	ЗД	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Пациенти	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ медиана (min-max); ² i.v. болус при ЗД

C_{max} и AUC на фоснетупитант са по-ниски при пациентите, отколкото при здравите лица, въпреки че системните експозиции на нетупитант са сравними.

При здрави лица има пропорционално на дозата повишение на системната експозиция на фоснетупитант с повишението на дозата фоснетупитант от 17,6 до 353 mg.

Палоносетрон

След перорално приложение, палоносетрон се абсорбира добре, като абсолютната му бионаличност достига 97%. След единични перорални дози с използване на буфериран разтвор, средните максимални концентрации на палоносетрон (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC_{0-∞}) са пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 3,0 до 80 µ/kg при здрави лица.

При 36 здрави мъже и жени, на които е дадена единична перорална доза от 0,5 mg палоносетрон, максималната плазмена концентрация (C_{max}) е 0,81 ± 1,66 ng/ml (средно ± SD), а времето до максималната концентрация (T_{max}) е 5,1 ± 1,7 часа. При жените (n=18) средната AUC е 35% по-висока, а средната C_{max} е 26% по-висока отколкото при мъжете (n=18). При 12 болни от рак пациенти, на които е дадена единична перорална доза палоносетрон 0,5 mg един час преди химиотерапията, C_{max} е 0,93 ± 0,34 ng/ml, а T_{max} е 5,1 ± 5,9 часа. AUC е 30% по-висока при болни от рак пациенти, отколкото при здрави лица. Храната с високо съдържание на мазнини не повлиява C_{max} и AUC на пероралния палоносетрон.

Разпределение

Нетупитант

След приложение на единична перорална доза от 300 mg, при болни от рак пациенти, разпределението на нетупитант се характеризира с двукомпартиментен модел, с изчислена медиана на системния клирънс от 20,5 l/час и голям обем на разпределение в централния компартимент (486 l). Свързването на човешките плазмени протеини с нетупитант и неговите два основни метаболита M1 и M3 е > 99% при концентрации, вариращи от 10 до 1500 ng/ml. Третият основен метаболит, M2, е свързан > 97% с плазмените протеини.

Фоснетупитант

Средният ± SD обем на разпределение (V_z) на фоснетупитант при здрави лица и при пациенти е съответно 124 ± 76 l и 296 ± 535 l. Свързването на фоснетупитант с човешките плазмени протеини е 92% при 1 микромола и 95% при 10 микромола. Свободната фракция е в диапазона от 5 до 8%.

Палоносетрон

Палоносетрон има обем на разпределение приблизително 8,3 ± 2,5 l/kg. Приблизително 62% от палоносетрон са свързани с плазмените протеини.

Биотрансформация

Нетупитант

Три метаболита се откриват в човешката плазма при перорални дози нетупитант от 30 mg и по-високи (дезметил производното, M1; N-оксид производното, M2; ОН-метил производното, M3). *In vitro* проучвания на метаболизма показват, че CYP3A4 и, в по-малка степен, CYP2D6 и CYP2C9 участват в метаболизма на нетупитант. След приложението на единична перорална доза от 300 mg нетупитант средните съотношения плазмен нетупитант/плазмена радиоактивност варират от 0,13 до 0,49 за 96 ч след дозата. Съотношенията са времезависими със стойности, намаляващи постепенно 24 ч след дозата, което показва, че нетупитант се метаболизира бързо. Средната $C_{\max}$ е приблизително 11%, 47% и 16% от основното вещество съответно за M1, M2 и M3; M2 има най-ниската AUC по отношение на основното вещество (14%), докато AUC на M1 и M3 е съответно приблизително 29% и 33% от основното вещество. Доказано е, че всички метаболити M1, M2 и M3 са фармакологично активни в един фармакодинамичен модел при животни, където M3 е най-мошен, а M2 най-малко активен.

Фоснетупитант

Фоснетупитант *in vivo* бързо се превръща в нетупитант посредством метаболитна хидролиза. При пациенти, получаващи интравенозно Akynzeo 235 mg/0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор, експозицията на нетупитант е 17 пъти експозицията на фоснетупитант, определена от съотношението на техните AUC. Метаболитите на нетупитант M1, M2 и M3 се генерират бързо от освободения нетупитант. При пациентите експозицията на метаболитите M1, M2 и M3 е 32%, 21% и 28% от експозицията на нетупитант, определена от съотношението на техните AUC. Медианата на $t_{\max}$ за M1, M2 и M3 е съответно 12, 2 и 12 часа.

Палоносетрон

Палоносетрон се елиминира посредством множество пътища, като приблизително 50% се метаболизира до образуване на два основни метаболита: N-оксид-палоносетрон и 6-S-хидрокси-палоносетрон. Всеки от тези метаболити има по-малко от 1% от антагонизиращата 5-HT₃ рецептора активност на палоносетрон. *In vitro* проучванията на метаболизма предполагат, че CYP2D6 и в по-малка степен CYP3A4 и CYP1A2 участват в метаболизма на палоносетрон. Клиничните фармакокинетични параметри обаче не са значимо различни между слаби и екстензивните метаболизатори на CYP2D6 субстрати.

Елиминиране

Нетупитант

След приложението на единична доза Akynzeo нетупитант се елиминира от организма по мултиекспоненциален начин, с привиден среден елиминационен полуживот от 88 часа при болни от рак пациенти.

Бъбречният клирънс не е значим път за елиминиране на сродните на нетупитант вещества. Средната фракция на пероралната доза нетупитант, екскретиран непроменен в урината, е по-малко от 1%; общо 3,95% и 70,7% от радиоактивната доза се открива съответно в урината и фецеса.

Приблизително половината от радиоактивността, приложена перорално като [14C]-нетупитант, се открива в урината и фецеса в рамките на 120 ч след приема на дозата. Изчислено е, че елиминирането, посредством двата пътя, завършва до Ден 29-30 след дозата.

Фоснетупитант

След интравенозно приложение на Akynzeo 235 mg/0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор плазмените концентрации на фоснетупитант намаляват в съответствие с биекспоненциален профил. Тридесет минути след края на инфузията средната плазмена концентрация на фоснетупитант е под 1% от $C_{\max}$.

Палоносетрон

След приложението на единична перорална доза от 0,75 mg [14C]-палоносетрон на шест здрави лица 85% до 93% от общата радиоактивност се екскретират в урината, а 5% до 8% се

елиминират във фецеса. Количеството непроменен палоносетрон, екскретирано в урината, представлява приблизително 40% от приложената доза. При здрави лица, на които се дават капсули палоносетрон от 0,5 mg, терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на палоносетрон е 37 ± 12 часа (средно $\pm$ SD), а при болни от рак пациенти $t_{1/2}$ е 48 ± 19 часа. След единична доза от приблизително 0,75 mg интравенозен палоносетрон, общият телесен клирънс на палоносетрон при здрави лица е 160 ± 35 ml/h/kg (средно $\pm$ SD), а бъбречният клирънс е $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Нетупитант

Максималната концентрация и общата експозиция на нетупитант се повишават при лица с лека (n=8), умерена (n=8) и тежка степен (n=2) на чернодробно увреждане в сравнение със съответстващите здрави лица, въпреки че има изразена индивидуална вариабилност както при лицата с чернодробни увреждания, така и при здравите лица. Експозицията на нетупитант (C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) в сравнение със съответстващите здрави лица е съответно 11%, 28% и 19% по-висока при лека степен на чернодробно увреждане и 70%, 88% и 143% по-висока при лица с умерена степен на чернодробно увреждане. В този смисъл, не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 9).

Палоносетрон

Чернодробното увреждане не засяга значимо общия телесен клирънс на палоносетрон в сравнение със здравите лица. Терминалният елиминационен полуживот и средната системна експозиция на палоносетрон се повишават при лицата с тежка степен на чернодробно увреждане, но това не налага понижаване на дозата.

Бъбречно увреждане

Нетупитант

Не са правени конкретни проучвания за оценка на нетупитант при пациенти с бъбречно увреждане. В изпитването ADME по-малко от 5% от целия свързан с нетупитант материал се екскретира в урината и по-малко от 1% от дозата нетупитант се елиминира непроменен в урината; следователно, всякакво кумулиране на нетупитант или метаболити след единична доза би било пренебрежимо. Освен това, популационното ФК проучване не показва корелация между ФК параметрите на нетупитант и маркерите за бъбречна дисфункция.

Палоносетрон

Леката до умерена степен на бъбречно увреждане не засяга значимо ФК параметрите на палоносетрон. Общата системна експозиция на интравенозен палоносетрон се повишава с приблизително 28% при пациентите с тежко увреждане, спрямо здравите лица. В едно популационно ФК проучване пациентите с понижен креатининов клирънс (CL_{CR}) имат също и понижен клирънс на палоносетрон, но това понижение не би довело до значима промяна в експозицията на палоносетрон.

Следователно, Akynzeo може да се прилага без корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Нито нетупитант, нито палоносетрон са оценявани при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Палоносетрон

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Неклиничните проучвания показват, че единствено в много високи концентрации палоносетрон може да блокира йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличи продължителността на акционния потенциал. Дегенерацията на семиниферния епител се свързва с палоносетрон вследствие от едномесечно проучване за токсичност при многократно перорална доза при плъхове.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучванията при животни има ограничени данни, отнасящи се до преминаването през плацентата (вж. точка 4.6). Палоносетрон не е мутагенен. Високи дози палоносетрон (всяка доза причиняваща поне 30 пъти терапевтичната експозиция при хората), прилагани ежедневно в продължение на две години, водят до повишена честота на тумори в черния дроб, ендокринни неоплазми (в щитовидната и хипофизната жлеза, панкреаса, надбъбречната медула) и кожни тумори, но само при плъхове, не и при мишки. Обуславящите механизми не са напълно известни, но поради приложените високи дози и тъй като лекарственият продукт е предназначен за еднократно приложение при хора, се смята, че тези данни нямат значение за клиничната употреба.

Нетупитант и комбинация с палоносетрон

Ефекти при неклиничните проучвания, основани върху фармакологични проучвания на безопасността и токсичността при еднократна и многократно доза, се наблюдават само при експозиции, за които се счита, че са по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба. Фосфолипидоза (пенести макрофаги) се наблюдава при приложението на нетупитант след многократно приложение при плъхове и кучета. Ефектите са обратими или частично обратими след периода на възстановяване. Значението на тези находки при хората е неизвестно.

Неклиничните проучвания показват, че нетупитант и неговите метаболити и комбинацията с палоносетрон само при много високи концентрации могат да блокират йонните канали, участващи във вентрикуларната де- и реполяризация и да увеличат продължителността на акционния потенциал. Репродуктивните проучвания с нетупитант при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета, раждането или постнаталното развитие. Наблюдават се повишена честота на позиционни фетални аномалии на крайниците и лапите, сраснали сегменти на стернума и агенеза на аксесорния лоб на белия дроб след ежедневното приложение на нетупитант при зайци в дози от 10 mg/kg/ден и по-високи в периода на органогенезата. При едно пилотно проучване за установяване на дозовия диапазон при зайци се наблюдават цепнато небце, микрофталмия и афакия при четири фетуса от едно котило в групата на 30 mg/kg/ден. Значението на тези находки при хората е неизвестно. Липсват данни от проучвания с нетупитант при животни, отнасящи се до преминаването през плацентата и лактацията. Нетупитант не е мутагенен.

Фоснетупитант

Ежедневното интравенозно приложение на фоснетупитант при плъхове (при 3 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия) през периода на органогенезата довежда до забавена осификация на пубиса. Не се наблюдават ефекти върху ембрио-феталното развитие при ежедневно приложение на максимум 13 mg/kg фоснетупитант при плъхове (2 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия). Поради ограничената системна експозиция на фоснетупитант при бременни плъхове не е възможно да се даде основано на AUC сравнение на експозицията на фоснетупитант при плъхове и хора. Наблюдава се повишение на резорбцията при ежедневно интравенозно

приложение на фоснетупитант в доза 6 mg/kg/ден и по-висока при зайци (9 пъти AUC за фоснетупитант и 0,4 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия) в периода на органогенезата. Не е наблюдаван ефект при зайци при 3 mg/kg/ден (5,4 пъти AUC за фоснетупитант и 0,4 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия). Ежедневното интравенозно приложение на 39 mg/kg фоснетупитант при плъхове (3 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия) по време на органогенезата и в периода на лактацията води до по-ниско телесно тегло при поколенията при раждането и през периода на съзряване и забавено физическо развитие (отделяне на ушната мида, отваряне на очите и отделяне на препуциума). Тези ефекти се асоциират с токсичност на майката (понижено наддаване на тегло и консумация на храна). Не възникват ефекти при поколенията или майките при 13 mg/kg/ден (2 пъти AUC за нетупитант при препоръчителната единична доза при хора, която се прилага при всеки цикъл химиотерапия).

Комбинация фоснетупитант–палоносетрон

Интравенозно и интраартериално приложение при зайци: като клинични признаци се наблюдава много лек до слаб еритем. Не се забелязват промени при микроскопски преглед. Паравенозно приложение (неправилен път на въвеждане/погрешно приложение) при зайци: като клинични признаци се наблюдават много лек до слаб еритем и много лек едем. При микроскопски преглед се съобщава хронично възпаление (от леко до умерено), епидермална хиперплазия (от минимална до лека) на дермата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Динатриев едетат (E386)
Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (E507) (1M за корекция на pH)
Вода

6.2 Несъвместимости

Акунзео концентрат за инфузионен разтвор е несъвместим с всички разтвори, съдържащи двувалентни катиони (напр. Ca^{2+} , Mg^{2+}), включително разтвор на Hartman и Ringer лактат.

Акунзео концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се влива едновременно или да се смесва с други вещества, прилагани интравенозно, добавки или лекарствени продукти, освен ако не е доказана съвместимост. Ако същата интравенозна система се използва за последваща инфузия на няколко различни лекарствени продукта, системата трябва да се промие преди и след инфузията на Акунзео с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6.3 Срок на годност

3 години

Съхранявайте разреждения разтвор под 25°C.

Химичната, физичната и микробиологичната стабилност в периода на използване след разреждане е доказана в продължение на 24 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозов флакон с обем 20 ml от стъкло с гумена запушалка с размер 20 mm и алуминиева обкатка с размер 20 mm.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Акунзео трябва да бъде разреден преди приложение.

Приготвяне на Акунзео

Стъпка 1	Асептично пригответе флакон или сак за инфузия, напълнени с 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
Стъпка 2	Асептично изтеглете целия обем на концентрата от флакона с AKYNZEO и прехвърлете във флакона или сака за инфузия, съдържащ 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи общ обем от 50 ml.
Стъпка 3	Преди приложението проверете крайния разреден разтвор за частици и промяна на цвета. Изхвърлете флакона или сака, ако се наблюдават частици и/или промяна на цвета.

Акунзео не трябва да бъде разреждан или смесван с разтвори, за които не е установена физична и химична съвместимост (вж. точка 6.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 май 2015 г.

Дата на последно подновяване: 9 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули
нетупитант/палоносетрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 300 милиграма нетупитант и 0,5 милиграма палоносетрон (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза и сорбитол (Е420). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

1 твърда капсула

4 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/001 1 твърда капсула
EU/1/15/1001/002 4 x 1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

akynzeo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули
нетупитант/палоносетрон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Акунзео 235 mg / 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
фоснетупитант/палоносетрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант (под формата на хлорид хидрохлорид), който съответства на 197,5 mg нетупитант, и 0,25 mg палоносетрон (под формата на хидрохлорид).

След реконституиране и разреждане 1 ml от разтвора съдържа 4,7 mg фоснетупитант, който съответства на 3,95 mg нетупитант, и 0,005 mg палоносетрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, динатриев едетат, натриев хидроксид и хлороводородна киселина.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране и разреждане: 24 часа под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**ФЛАКОН****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Акунзео 235 mg/0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
фоснетупитант/палоносетрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант (като хлорид хидрохлорид), който съответства на 197,5 mg нетупитант, и 0,25 mg палоносетрон (като хидрохлорид).

След реконституиране и разреждане 1 ml разтвор съдържа 4,7 mg фоснетупитант, който съответства на 3,95 mg нетупитант, и 0,005 mg палоносетрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, динатриев едетат, натриев хидроксид и хлороводородна киселина.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
i.v. приложение след разтваряне и разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране и разреждане: 24 часа под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Акунзео 235 mg / 0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор
фоснетупитант/палоносетрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с обем 20 ml съдържа 235 mg фоснетупитант (като хлорид хидрохлорид), който съответства на 197,5 mg нетупитант, и 0,25 mg палоносетрон (като хидрохлорид).
Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 11,75 mg фоснетупитант, който съответства на 9,87 mg нетупитант, и 0,0125 mg палоносетрон.

След разреждане 1 ml от развора съдържа 4,7 mg фоснетупитант, който съответства на 3,95 mg нетупитант, и 0,005 mg палоносетрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, динатриев едетат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода.

Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане: 24 часа под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акунзео 235 mg/0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор
фоснетупитант/палоносетрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с обем 20 ml съдържа 235 mg фоснетупитант (като хлорид хидрохлорид), който съответства на 197,5 mg нетупитант, и 0,25 mg палоносетрон (като хидрохлорид).
Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 11,75 mg фоснетупитант, който съответства на 9,87 mg нетупитант, и 0,0125 mg палоносетрон.

След разреждане 1 ml разтвор съдържа 4,7 mg фоснетупитант, който съответства на 3,95 mg нетупитант, и 0,005 mg палоносетрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, динатриев едетат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода.

Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

i.v. приложение след разреждане.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане: 24 часа под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1001/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Akynzeo 300 mg/0,5 mg твърди капсули нетупитант/палоносетрон (netupitant/palonosetron)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Akynzeo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Akynzeo
3. Как да приемате Akynzeo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Akynzeo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Akynzeo и за какво се използва

Какво представлява Akynzeo

Akynzeo съдържа две лекарства („активни вещества“), наречени:

- нетупитант
- палоносетрон.

За какво се използва Akynzeo

Akynzeo се използва да помогне за предотвратяване на усещането за повдигане (гадене) или повръщането при болни от рак възрастни, докато провеждат противораково лечение, наречено „химиотерапия“.

Как действа Akynzeo

Химиотерапевтичните лекарства могат да предизвикат освобождаване в организма на вещества, наречени серотонин и субстанция Р. Това стимулира центрите за повръщане в мозъка, като Ви кара да усещате гадене или да повръщате. Лекарствата в Akynzeo се свързват към рецепторите в нервната система, чрез които действат серотонинът и субстанция Р: нетупитант (NK₁ рецепторен антагонист) блокира рецепторите за субстанция Р, а палоносетрон (5-HT₃ рецепторен антагонист) блокира някои рецептори за серотонин. Като блокират действието на субстанция Р и серотонина по този начин, лекарствата помагат да се предотврати стимулирането на центъра за повръщане и възникващото в резултат на това повръщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Akynzeo

Не приемайте Akynzeo:

- ако сте алергични към нетупитант или палоносетрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.
- ако сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Akynzeo, ако:

- имате чернодробни проблеми
- имате блокаж на дебелото черво или сте имали запек в миналото
- Вие или някой Ваш близък роднина някога е имал сърдечен проблем, наречен „удължаване на QT интервала“
- имате някакви други сърдечни проблеми
- Ви е казано, че имате дисбаланс на минералите в кръвта, като например калий и магнезий, който не е бил нормализиран.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Akynzeo.

Деца и юноши

Akynzeo не трябва да се приема от деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Akynzeo

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства против депресия или тревожност, наречени SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) – като например флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или есциталопрам
- лекарства против депресия или тревожност, наречени SNRI (инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина) – като например венлафаксин или дулоксетин.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра и ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези други лекарства:

- лекарства, които биха могли да причинят отклонения в сърдечната дейност, като например амиодарон, никардипин, хинидин, моксифлоксацин, халоперидол, хлорпромазин, кветиапин, тиоридазин или домперидон
- лекарства с тесен терапевтичен диапазон, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил или хинидин
- някои химиотерапевтични лекарства – като например доцетаксел или етопозид
- еритромицин – за лечение на бактериални инфекции
- мидазолам – успокоително средство, използвано за лечение на тревожност
- дексаметазон – може да се използва за лечение на гадене и повръщане
- кетоконазол – за лечение на синдром на Кушинг
- рифампицин – за лечение на туберкулоза (ТБ) и други инфекции.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Akynzeo.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не приемайте Akynzeo, ако сте бременна или ако сте жена с детероден потенциал, която не използва контрацепция.

Не кърмете, ако приемате Akynzeo, тъй като не е известно дали лекарството преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни или уморени след приема на Akynzeo. Ако се почувствате така, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Akynzeo съдържа захароза, сорбитол (E420), натрий и може да съдържа следи от соя.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа 7 mg сорбитол (E420) във всяка твърда капсула.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

То може да съдържа следи от лецитин, който произхожда от соя. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Akynzeo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво количество да приемате

- Препоръчителната доза е една капсула (всяка капсула съдържа 300 mg нетупитант и 0,5 mg палоносетрон).
- Приемете капсулата около 1 час преди да започнете цикъла на химиотерапия.
- Можете да приемате Akynzeo със или без храна.

Akynzeo се приема преди химиотерапията, за да се предотврати появата на повръщане и гадене. Не приемайте Akynzeo в дните след като сте провели химиотерапията, освен ако не Ви предстои друг цикъл на химиотерапия.

Ако сте приели повече от необходимата доза Akynzeo

Обичайната доза е 1 капсула. Ако смятате, че може да сте приели повече от необходимата доза, незабавно говорете с Вашия лекар. Симптомите на предозиране може да включват главоболие, замаяност, запек, тревожност, сърцебиене, еуфорично настроение и болка в краката.

Ако сте пропуснали да приемете Akynzeo

Ако смятате, че може да сте пропуснали да приемете Вашата доза, незабавно говорете с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Akynzeo

Akynzeo се приема, за да се предотврати гаденето и повръщането, когато провеждате химиотерапия. Ако не желаете да приемате Akynzeo, обсъдете това с Вашия лекар. Ако решите да не приемате Akynzeo (или друго подобно лекарство), има вероятност да почувствате гадене и да повръщате от химиотерапията.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Акунзео и говорете с Вашия лекар незабавно, ако забележите следните сериозни нежелани реакции – Вие може да се нуждаете от спешно лечение:

Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 души

- тежка алергична реакция – признаците включват уртики, кожен обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане, подуване на устата, лицето, устните, езика или гърлото и понякога спад на кръвното налягане.

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- запек
- чувство на умора.

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- косопад
- липса на енергия (усещане за слабост)
- понижен апетит
- високо кръвно налягане
- надигнат, сърбящ обрив по кожата (уртики)
- проблеми с мускулите на сърцето (кардиомиопатия)
- виене на свят (вертиго), усещане за замайване или проблеми със съня (безсъние)
- стомашни проблеми, включително стомашен дискомфорт, чувство за подуване на стомаха, гадене, болка, нарушено храносмилане, хълцане, газове или диария
- високи нива на някои ензими, включително алкална фосфатаза в кръвта и чернодробните трансаминази (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на креатинин, с който се измерва бъбречната функция (установено при кръвни изследвания)
- проблеми с ЕКГ (електрокардиограма) (наречени „удължаване на QT и PR интервала“, „нарушение в проводимостта“, „тахикардия“ и „атриовентрикуларен блок първа степен“)
- ниски нива на „неутрофили“ – вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (установено при кръвни изследвания)
- високо ниво на бели кръвни клетки (установено при кръвни изследвания).

Редки: (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- болка в гърба, ставна болка
- усещане за топлина, зачервяване на лицето и други участъци от кожата (усещане за топли вълни)
- кожен обрив със сърбеж
- сънливост
- проблеми със съня
- звънене в ушите

- повръщане
- ниско кръвно налягане
- болка в гръдния кош (несвързана със сърцето)
- изтръпване, замъглено зрение
- внезапен нервен срив, промяна в настроението
- инфекция и възпаление в пикочния мехур (цистит)
- хемороиди
- конюнктивит (вид възпаление на окото)
- ниско ниво на калий (установено при кръвни изследвания)
- изменения (или нарушения) на сърдечния ритъм
- нарушение на сърдечна клапа (недостатъчност на митралната клапа)
- обложен език, затруднено преглъщане, сухота в устата, оригване, неестествен вкус след прием на лекарството
- понижен кръвен ток към сърдечния мускул (миокардна исхемия)
- високи нива на креатин фосфокиназа/креатин фосфокиназа МВ, което показва внезапно понижен кръвоток към сърдечния мускул (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на тропонин, което показва нарушена функция на сърдечния мускул (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на пигмента билирубин, което показва нарушена функция на черния дроб (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на миоглобин, което показва мускулна травма (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на урея в кръвта, което показва бъбречна дисфункция (установено при кръвни изследвания)
- високо ниво на „лимфоцитите“ – вид бели кръвни клетки, които помагат на организма да се бори с болести (установено при кръвни изследвания)
- ниско ниво на белите кръвни клетки (установено при кръвни изследвания)
- проблеми с ЕКГ (електрокардиограма) (наричани „снижаване на ST сегмента“, „отклонение в ST-T сегмента“, „десен/ляв бедрен блок“ и „атриовентрикуларен блок втора степен“)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Akynzeo

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Akynzeo

- Активни вещества: палоносетрон и нетупитант. Всяка твърда капсула съдържа три таблетки (300 mg нетупитант) и една мека капсула (палоносетронов хидрохлорид, еквивалентен на 0,5 милиграма палоносетрон).
- Други съставки: микрокристална целулоза (E460), захарни естери на лауриновата киселина, повидон К-30, кроскармелоза натрий, колоиден хидратиран силициев диоксид, натриев стеарилфумарат, магнезиев стеарат, глицерол монокаприлокапроат (тип I), глицерол, полиглицерил олеат, пречистена вода, бутилхидроксианизол (E320), желатин, сорбитол (E420), 1,4 сорбитан, титанов диоксид (E171), шеллак (частично естерифициран), жълт, червен и черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520).

Това лекарство съдържа захароза, сорбитол (E420), натрий и може да съдържа соя – вижте точка 2 за повече информация.

Как изглежда Akynzeo и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули са непрозрачни с бяло тяло и капаче с карамелен цвят с „HE1“, отпечатано върху тялото. Опаковка, съдържаща 1 капсула в алуминиев блистер, 4 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33 (0)148 014 711

Hrvatska

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

Tel: +385 1 670 0750

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Sími: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco

Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Slovenija

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: +421 2 5920 7320

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh./Tel: +358 201 558 840

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Akynzeo 235 mg / 0,25 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор фоснетупитант/палоносетрон (fosnetupitant/palonosetron)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Akynzeo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Akynzeo
3. Как се прилага Akynzeo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Akynzeo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Akynzeo и за какво се използва

Какво представлява Akynzeo

Akynzeo съдържа две лекарства („активни вещества“), наречени:

- фоснетупитант
- палоносетрон.

За какво се използва Akynzeo

Akynzeo се използва да помогне за предотвратяване на усещането за повдигане (гадене) или повръщането при болни от рак възрастни, докато провеждат противораково лечение, наречено „химиотерапия“.

Как действа Akynzeo

Химиотерапевтичните лекарства могат да предизвикат освобождаване в организма на вещества, наречени серотонин и субстанция Р. Това стимулира центровете за повръщане в мозъка, като Ви кара да усещате гадене или да повръщате. Лекарствата в Akynzeo се свързват към рецепторите в нервната система, чрез които действат серотонинът и субстанция Р: фоснетупитант, който се превръща в нетупитант (NK₁ рецепторен антагонист) в организма Ви, блокира рецепторите за субстанция Р, а палоносетрон (5-HT₃ рецепторен антагонист) блокира някои рецептори за серотонин. Като блокират действието на субстанция Р и серотонина по този начин, лекарствата помагат да се спре стимулирането на центъра за повръщане и възникващото в резултат на това повръщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Akynzeo

Не трябва да Ви се прилага Akynzeo:

- ако сте алергични към фоснетупитант, нетупитант или палоносетрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- ако сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Akynzeo, ако:

- имате чернодробни проблеми
- имате блокаж на дебелото черво или сте имали запек в миналото
- Вие или някой Ваш близък роднина някога е имал сърдечен проблем, наречен „удължаване на QT интервала“
- имате някакви други сърдечни проблеми
- Ви е казано, че имате дисбаланс на минералите в кръвта, като например калий и магнезий, който не е бил нормализиран.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Akynzeo.

Деца и юноши

Akynzeo не трябва да се прилага на деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Akynzeo

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства против депресия или тревожност, наречени SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) – като например флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или есциталопрам
- лекарства против депресия или тревожност, наречени SNRI (инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина) – като например венлафаксин или дулоксетин.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра и ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези други лекарства:

- лекарства, които биха могли да причинят отклонения в сърдечната дейност, като например амиодарон, никардипин, хинидин, моксифлоксацин, халоперидол, хлорпромазин, кветиапин, тиоридазин или домперидон
- лекарства с тесен терапевтичен диапазон, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил или хинидин
- някои химиотерапевтични лекарства – като например доцетаксел или етопозид
- еритромицин – за лечение на бактериални инфекции
- мидазолам – успокоително средство, използвано за лечение на тревожност
- дексаметазон – може да се използва за лечение на гадене и повръщане
- кетоконазол – за лечение на синдром на Кушинг
- рифампицин – за лечение на туберкулоза (ТБ) и други инфекции.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Akynzeo.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Не трябва да Ви се прилага Акунзео, ако сте бременна или ако сте жена с детероден потенциал, която не използва контрацепция.

Не кърмете, ако Ви се прилага Акунзео, тъй като не е известно дали лекарството преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни или уморени след като Ви бъде приложен Акунзео. Ако се почувствате така, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Акунзео съдържа натрий

Това лекарство съдържа 24,8 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,24% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Ако се разтвори и разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, крайният разтвор съдържа приблизително 202 mg натрий на доза. Това количество е еквивалентно на 10,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Акунзео

Препоръчителната доза Акунзео е един флакон (всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант и 0,25 mg палоносетрон) в Ден 1 от Вашата химиотерапия.

- Прахът се разтваря и разрежда преди употреба.
- Акунзео Ви се прилага от лекар или медицинска сестра
- Акунзео се прилага чрез вливане във вена (интравенозна инфузия) в продължение на 30 минути, преди началото на Вашето химиотерапевтично лечение.

Вашият лекар ще Ви помоли да приемете други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон), за да се предотврати появата на гадене и повръщане. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако не сте сигурни.

Ако сте спрели приложението на Акунзео

Акунзео се прилага, за да се предотврати гаденето и повръщането, когато провеждате химиотерапия. Ако не желаете да Ви се прилага Акунзео, обсъдете това с Вашия лекар. Ако решите да не Ви се прилага Акунзео (или друго подобно лекарство), има вероятност да почувствате гадене и да повръщате от химиотерапията.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Необходимо е да се спре приложението на Акунзео и да говорите с Вашия лекар незабавно, ако забележите следните сериозни нежелани реакции – Вие може да се нуждаете от спешно лечение:

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- тежка алергична реакция – признаците включват уртики, кожен обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане, подуване на устата, лицето, устните, езика или гърлото и понякога спад на кръвното налягане.

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- запек
- чувство на умора.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- косопад
- липса на енергия (усещане за слабост)
- понижен апетит
- високо кръвно налягане
- надигнат, сърбящ обрив по кожата (уртики)
- проблеми с мускулите на сърцето (кардиомиопатия)
- виене на свят (вертиго), усещане за замайване или проблеми със съня (безсъние)
- стомашни проблеми, включително стомашен дискомфорт, чувство за подуване на стомаха, гадене, болка, нарушено храносмилане, хълцане, газове или диария
- високи нива на някои ензими, включително алкална фосфатаза в кръвта и чернодробните трансаминази (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на креатинин, с който се измерва бъбречната функция (установено при кръвни изследвания)
- проблеми с ЕКГ (електрокардиограма) (наречени „удължаване на QT и PR интервала“, „нарушение в проводимостта“, „тахикардия“ и „атриовентрикуларен блок първа степен“)
- ниски нива на „неутрофили“ – вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (установено при кръвни изследвания)
- високо ниво на бели кръвни клетки (установено при кръвни изследвания).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- болка в гърба, ставна болка
- усещане за топлина, зачервяване на лицето и други участъци от кожата (усещане за топли вълни)
- кожен обрив със сърбеж
- сънливост
- проблеми със съня
- звънене в ушите
- повръщане
- ниско кръвно налягане
- болка в гръдния кош (несвързана със сърцето)
- изтръпване, замъглено зрение
- внезапен нервен срив, промяна в настроението
- инфекция и възпаление в пикочния мехур (цистит)
- хемороиди
- конюнктивит (вид възпаление на окото)
- ниско ниво на калий (установено при кръвни изследвания)
- изменения (или нарушения) на сърдечния ритъм
- нарушение на сърдечната клапа (недостатъчност на митралната клапа)
- обложен език, затруднено преглъщане, сухота в устата, оригване, неестествен вкус след прием на лекарството
- понижен кръвен ток към сърдечния мускул (миокардна исхемия)
- високи нива на креатин фосфокиназа/креатинин фосфокиназа МВ, което показва внезапно понижен кръвоток към сърдечния мускул (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на тропонин, което показва нарушена функция на сърдечния мускул (установено при кръвни изследвания)

- високи нива на пигмента билирубин, което показва нарушена функция на черния дроб (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на миоглобин, което показва мускулна травма (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на урея в кръвта, което показва бъбречна дисфункция (установено при кръвни изследвания)
- високо ниво на „лимфоцитите“ – вид бели кръвни клетки, които помагат на организма да се бори с болести (установено при кръвните изследвания)
- ниско ниво на белите кръвни клетки (установено при кръвни изследвания)
- проблеми с ЕКГ (електрокардиограма) (наричани „снижаване на ST сегмента“, „отклонение в ST-T сегмента“, „десен/ляв бедрен блок“ и „атриовентрикуларен блок втора степен“)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Akynzeo

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Общото време от разтварянето до началото на инфузията не трябва да е повече от 24 часа. Съхранявайте разтвора след разтварянето и крайния разреден разтвор под 25°C.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Akynzeo

- Активни вещества: фоснетупитант и палоносетрон. Всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант и 0,25 милиграма палоносетрон.
- Други съставки: манитол, динатриев едетат (E386), натриев хидроксид (E524), хлороводородна киселина разрежена (E507) (за корекция на pH).

Това лекарство съдържа натрий, вижте точка 2 за повече информация.

Как изглежда Akynzeo и какво съдържа опаковката

Akynzeo прах за концентрат за инфузионен разтвор е стерил, бял до почти бял лиофилизиран прах и се предоставя в опаковка с един флакон от стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа една доза.

Опаковка от 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart

Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

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

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Norge

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

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за реконституиране и разреждане на AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Приготвяне на Akynzeo

Стъпка 1	Асептично инжектирайте 20 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор във флакона. Внимавайте разтворителят да се добавя във флакона, като се стича по стените му, а не да се впръсква, за да се предотврати запенване. Завъртайте леко флакона в продължение на 3 минути. Прахът трябва да се разтвори преди разтворът да бъде разреден в инфузионния сак.
Стъпка 2	Асептично пригответе флакон или сак за инфузия, напълнени с 30 ml 5% глюкоза инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
Стъпка 3	Разреждането трябва да стане веднага след реконституирането (според Стъпка 1). Асептично изтеглете целия обем на реконституирания разтвор от флакона с AKYNZEO и прехвърлете във флакона или сака за инфузия, съдържащ 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи общ обем от 50 ml.
Стъпка 4	Леко обръщайте флакона или сака, докато се смеси напълно.
Стъпка 5	Преди приложението проверете крайния разреден разтвор за частици и промяна на цвета. Изхвърлете флакона или сака, ако се наблюдават частици и/или промяна на цвета.

Реконституираният и разреден краен разтвор е стабилен за 24 часа при 25°C.

Парентералните лекарства трябва да се преглеждат визуално за частици и промяна на цвета преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Видът на реконституирания разтвор е същият като вида на разредителя.

Изхвърлете всичко от останалия разтвор и отпадъчните материали. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Лекарственият продукт не трябва да бъде реконституиран или смесван с разтвори, за които не е установена физична и химична съвместимост (вж. Кратка характеристика на продукта (КХП), точка 6.2).

Листовка: информация за пациента

Akynzeo 235 mg / 0,25 mg концентрат за инфузионен разтвор фоснетупитант/палоносетрон (fosnetupitant/palonosetron)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Akynzeo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Akynzeo
3. Как се прилага Akynzeo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Akynzeo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Akynzeo и за какво се използва

Какво представлява Akynzeo

Akynzeo съдържа две лекарства („активни вещества“), наречени:

- фоснетупитант
- палоносетрон.

За какво се използва Akynzeo

Akynzeo се използва да помогне за предотвратяване на усещането за повдигане (гадене) или повръщането при болни от рак възрастни, докато провеждат противораково лечение, наречено „химиотерапия“.

Как действа Akynzeo

Химиотерапевтичните лекарства могат да предизвикат освобождаване в организма на вещества, наречени серотонин и субстанция Р. Това стимулира центровете за повръщане в мозъка, като Ви кара да усещате гадене или да повръщате. Лекарствата в Akynzeo се свързват към рецепторите в нервната система, чрез които действат серотонинът и субстанция Р: фоснетупитант, който се превръща в нетупитант (NK₁ рецепторен антагонист) в организма Ви, блокира рецепторите за субстанция Р, а палоносетрон (5-HT₃ рецепторен антагонист) блокира някои рецептори за серотонин. Като блокират действието на субстанция Р и серотонина по този начин, лекарствата помагат да се спре стимулирането на центъра за повръщане и възникващото в резултат на това повръщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Akynzeo

Не трябва да Ви се прилага Akynzeo:

- ако сте алергични към фоснетупитант, нетупитант или палоносетрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- ако сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Akynzeo, ако:

- имате чернодробни проблеми
- имате блокаж на дебелото черво или сте имали запек в миналото
- Вие или някой Ваш близък роднина някога е имал сърдечен проблем, наречен „удължаване на QT интервала“
- имате някакви други сърдечни проблеми
- Ви е казано, че имате дисбаланс на минералите в кръвта, като например калий и магнезий, който не е бил нормализиран.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Akynzeo.

Деца и юноши

Akynzeo не трябва да се прилага на деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Akynzeo

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства против депресия или тревожност, наречени SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) – като например флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или есциталопрам
- лекарства против депресия или тревожност, наречени SNRI (инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина) – като например венлафаксин или дулоксетин.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра и ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези други лекарства:

- лекарства, които биха могли да причинят отклонения в сърдечната дейност, като например амиодарон, никардипин, хинидин, моксифлоксацин, халоперидол, хлорпромазин, кветиапин, тиоридазин или домперидон
- лекарства с тесен терапевтичен диапазон, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил или хинидин
- някои химиотерапевтични лекарства – като например доцетаксел или етопозид
- еритромицин – за лечение на бактериални инфекции
- мидазолам – успокоително средство, използвано за лечение на тревожност
- дексаметазон – може да се използва за лечение на гадене и повръщане
- кетоконазол – за лечение на синдром на Кушинг
- рифампицин – за лечение на туберкулоза (ТБ) и други инфекции.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Akynzeo.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Не трябва да Ви се прилага Акунзео, ако сте бременна или ако сте жена с детероден потенциал, която не използва контрацепция.

Не кърмете, ако Ви се прилага Акунзео, тъй като не е известно дали лекарството преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни или уморени след като Ви бъде приложен Акунзео. Ако се почувствате така, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Акунзео съдържа натрий

Това лекарство съдържа 24,4 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,22% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Ако се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, крайният разтвор съдържа приблизително 202 mg натрий на доза. Това количество е еквивалентно на 10,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Акунзео

Препоръчителната доза Акунзео е един флакон (всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант и 0,25 mg палоносетрон) в Ден 1 от Вашата химиотерапия.

- Концентратът се разрежда преди употреба.
- Акунзео Ви се прилага от лекар или медицинска сестра
- Акунзео се прилага чрез вливане във вена (интравенозна инфузия) в продължение на 30 минути, преди началото на Вашето химиотерапевтично лечение.

Вашият лекар ще Ви помоли да приемете други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон), за да се предотврати появата на гадене и повръщане. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако не сте сигурни.

Ако сте спрели приложението на Акунзео

Акунзео се прилага, за да се предотврати гаденето и повръщането, когато провеждате химиотерапия. Ако не желаете да Ви се прилага Акунзео, обсъдете това с Вашия лекар. Ако решите да не Ви се прилага Акунзео (или друго подобно лекарство), има вероятност да почувствате гадене и да повръщате от химиотерапията.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Необходимо е да се спре приложението на Акунзео и да говорите с Вашия лекар незабавно, ако забележите следните сериозни нежелани реакции – Вие може да се нуждаете от спешно лечение:

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- тежка алергична реакция – признаците включват уртики, кожен обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане, подуване на устата, лицето, устните, езика или гърлото и понякога спад на кръвното налягане.

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- запек
- чувство на умора.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- косопад
- липса на енергия (усещане за слабост)
- понижен апетит
- високо кръвно налягане
- надигнат, сърбящ обрив по кожата (уртики)
- проблеми с мускулите на сърцето (кардиомиопатия)
- виене на свят (вертиго), усещане за замайване или проблеми със съня (безсъние)
- стомашни проблеми, включително стомашен дискомфорт, чувство за подуване на стомаха, гадене, болка, нарушено храносмилане, хълцане, газове или диария
- високи нива на някои ензими, включително алкална фосфатаза в кръвта и чернодробните трансаминази (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на креатинин, с който се измерва бъбречната функция (установено при кръвни изследвания)
- проблеми с ЕКГ (електрокардиограма) (наречени „удължаване на QT и PR интервала“, „нарушение в проводимостта“, „тахикардия“ и „атриовентрикуларен блок първа степен“)
- ниски нива на „неутрофили“ – вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (установено при кръвни изследвания)
- високо ниво на бели кръвни клетки (установено при кръвни изследвания).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- болка в гърба, ставна болка
- усещане за топлина, зачервяване на лицето и други участъци от кожата (усещане за топли вълни)
- кожен обрив със сърбеж
- сънливост
- проблеми със съня
- звънене в ушите
- повръщане
- ниско кръвно налягане
- болка в гръдния кош (несвързана със сърцето)
- изтръпване, замъглено зрение
- внезапен нервен срив, промяна в настроението
- инфекция и възпаление в пикочния мехур (цистит)
- хемороиди
- конюнктивит (вид възпаление на окото)
- ниско ниво на калий (установено при кръвни изследвания)
- изменения (или нарушения) на сърдечния ритъм
- нарушение на сърдечната клапа (недостатъчност на митралната клапа)
- обложен език, затруднено преглъщане, сухота в устата, оригване, неестествен вкус след прием на лекарството
- понижен кръвен ток към сърдечния мускул (миокардна исхемия)
- високи нива на креатин фосфокиназа/креатинин фосфокиназа МВ, което показва внезапно понижен кръвоток към сърдечния мускул (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на тропонин, което показва нарушена функция на сърдечния мускул (установено при кръвни изследвания)

- високи нива на пигмента билирубин, което показва нарушена функция на черния дроб (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на миоглобин, което показва мускулна травма (установено при кръвни изследвания)
- високи нива на урея в кръвта, което показва бъбречна дисфункция (установено при кръвни изследвания)
- високо ниво на „лимфоцитите“ – вид бели кръвни клетки, които помагат на организма да се бори с болести (установено при кръвните изследвания)
- ниско ниво на белите кръвни клетки (установено при кръвни изследвания)
- проблеми с ЕКГ (електрокардиограма) (наричани „снижаване на ST сегмента“, „отклонение в ST-T сегмента“, „десен/ляв бедрен блок“ и „атриовентрикуларен блок втора степен“)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Akynzeo

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 25°C.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Общото време от разреждането до началото на инфузията не трябва да е повече от 24 часа. Съхранявайте разределения разтвор под 25°C.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Akynzeo

- Активни вещества: фоснетупитант и палоносетрон. Всеки флакон съдържа 235 mg фоснетупитант и 0,25 милиграма палоносетрон.
- Други съставки: манитол, динатриев едетат (E386), натриев хидроксид (E524), разредена хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH) и вода.

Това лекарство съдържа натрий, вижте точка 2 за повече информация.

Как изглежда Akynzeo и какво съдържа опаковката

Akynzeo концентрат за инфузионен разтвор е стерил, бистър, безцветен до жълтеникав разтвор и се предоставя в опаковка с един едnodозов флакон с обем 20 ml от стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа една доза.

Опаковка от 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tél: + 370 698 36600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

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

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Norge

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

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Sverige

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

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за разреждане на AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Приготвяне на Akynzeo

Стъпка 1	Асептично пригответе флакон или сак за инфузия, напълнени с 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
Стъпка 2	Асептично изтеглете целия обем на концентрата от флакона с AKYNZEO и прехвърлете във флакона или сака за инфузия, съдържащ 30 ml глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи общ обем от 50 ml.
Стъпка 3	Преди приложението проверете крайния разреден разтвор за частици и промяна на цвета. Изхвърлете флакона или сака, ако се наблюдават частици и/или промяна на цвета.

Разреденият краен разтвор е стабилен за 24 часа при 25°C.

Парентералните лекарства трябва да се преглеждат визуално за частици и промяна на цвета преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Видът на разредения разтвор е същият като вида на разредителя.

Изхвърлете всичко от останалия разтвор и отпадъчните материали. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Лекарственият продукт не трябва да бъде разреждан или смесван с разтвори, за които не е установена физична и химична съвместимост (вж. Кратка характеристика на продукта (КХП), точка 6.2).