

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akynzeo 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg νετουπιτάντης και υδροχλωρική παλονοσετρόνη που αντιστοιχεί σε 0,5 mg παλονοσετρόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 7 mg σορβιτόλης (E420) και 20 mg σακχαρόζης. Μπορεί επίσης να περιέχει ίχνη λεκιθίνης που προέρχονται από τη σόγια.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Αδιαφανή καψάκια ζελατίνης μεγέθους «0» (μήκους 21,7 mm) με λευκό σώμα και καραμελόχρωμο καπάκι, και τυπωμένη την ένδειξη «HE1» στο σώμα. Το σκληρό καψάκιο γεμίζεται με τρία δισκία και ένα μαλακό καψάκιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Akynzeo ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την:

- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στη σισπλατίνη.
- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ένα καψάκιο των 300 mg/0,5 mg θα πρέπει να χορηγείται περίπου μία ώρα πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας.

Η συνιστώμενη από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχορηγείται με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης (βλ. παράγραφο 4.5 και πρόγραμμα χορήγησης των κλινικών μελετών στην παράγραφο 5.1).

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το φαρμακευτικό αυτό προϊόν χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, λόγω της μακράς ημίσειας ζωής των δραστικών ουσιών και της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική απέκκριση για τη νετουπιτάντη είναι αμελητέα. Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης ή της νετουπιτάντης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση και δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια των καψακίων νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5-8). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh \geq 9). Καθώς η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη έκθεση σε νετουπιτάντη, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των καψακίων Akynzeo στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το σκληρό καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο και να μην ανοίγεται, καθώς περιέχει 4 μεμονωμένα φαρμακευτικά συστατικά τα οποία πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δυσκοιλιότητα

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει τον χρόνο διάβασης στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που προσομοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Μια μελέτη ΗΚΓ/τος διεξήχθη σε ενήλικους αρσενικούς και θηλυκούς υγιείς εθελοντές με από στόματος νετουπιτάντη είτε 200 είτε 600 mg χορηγούμενα σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη 0,5 ή 1,5 mg, αντιστοίχως. Η μελέτη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις παραμέτρους του ΗΚΓ/τος: η μεγαλύτερη εκτίμηση σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου διαστήματος QTc ήταν 7,0 ms (μονόπλευρο ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% 8,8 ms), που παρατηρήθηκε 16 ώρες μετά από τη χορήγηση των υπερθεραπευτικών δόσεων (600 mg νετουπιτάντης και 1,5 mg παλονοσετρόνης). Το ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% των εκτιμήσεων σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου QTcI ήταν συνεχώς εντός 10 ms σε όλα τα χρονικά σημεία για 2 ημέρες μετά από τη χορήγηση της ουσίας της μελέτης.

Ωστόσο, δεδομένου ότι τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης περιέχουν έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ υποδοχέων, θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το διάστημα QT ή σε ασθενείς που έχουν ή που είναι πιθανό να αναπτύξουν παράταση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμία, διαταραχές αγωγιμότητας και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4 και με μικρό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.5).

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι υποστρώματα για το CYP3A4

Η νετουπιτάντη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει την έκθεση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4 π.χ. ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.5). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένη τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης. Επιπλέον, η νετουπιτάντη μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρειάζονται ενεργοποίηση από το μεταβολισμό του CYP3A4.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 7 mg σορβιτόλης (E420) σε κάθε σκληρό καψάκιο. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (E420) (ή φρουκτόζη) και η με τη διατροφή λήψη σορβιτόλης (E420) (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η ποσότητα της σορβιτόλης (E420) στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει επίσης 20 mg σουκρόζης σε κάθε καψάκιο. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Μπορεί επίσης να περιέχει ίχνη λεκιθίνης που προέρχονται από τη σόγια. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φυστίκι ή τη σόγια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αλλεργικής αντίδρασης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης συγχωρηγούνται με άλλο αναστολέα του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα θα μπορούσαν να αυξηθούν. Όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα θα μπορούσαν να μειωθούν και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4.

Σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4 με οριακή νεφρική απέκκριση. Σε μια δόση των 300 mg σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα του CYP3A4. Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω τόσο της νεφρικής απέκκρισης όσο και των μεταβολικών οδών, με τις τελευταίες να μεσολαβούνται από πολλαπλά ένζυμα του CYP. Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ή επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αλληλεπίδραση μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης:

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης.

Αλληλεπίδραση με υποστρώματα του CYP3A4:

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg νετουπιτάντης με σχήμα δεξαμεθαζόνης (20 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 8 mg δις ημερησίως από την Ημέρα 2 έως την Ημέρα 4) αύξησε σημαντικά την έκθεση σε δεξαμεθαζόνη με χρονο- και δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η AUC₀₋₂₄ (Ημέρα 1), η AUC₂₄₋₃₆ (Ημέρα 2) και οι AUC₈₄₋₁₀₈ και AUC_{84-∞} (Ημέρα 4) της δεξαμεθαζόνης αυξήθηκαν 2,4 φορές, με τη συγχωρήγηση 300 mg νετουπιτάντης. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης παρέμενε αμετάβλητο όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη.

Ως εκ τούτου, η από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχωρηγείται με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (ντοσεταξέλη, ετοποσίδη, κυκλοφωσφαμίδη)

Η έκθεση σε ντοσεταξέλη και ετοποσίδη αυξήθηκε 37% και 21%, αντίστοιχα, όταν συγχωρηγήθηκαν με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης. Δεν παρατηρήθηκε συνεπής επίδραση με την κυκλοφωσφαμίδη μετά τη συγχωρήγηση με νετουπιτάντη.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης, όταν χορηγούνται με εφάπαξ από στόματος δόση των 60 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 300 μg λεβονοργεστρέλης δεν είχαν σημαντική επίδραση στην AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και αύξησαν την AUC της λεβονοργεστρέλης κατά 1,4 φορές. Δεν είναι πιθανές κλινικές επιδράσεις στην αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης.

Ερυθρομυκίνη και Μιδαζολάμη

Η έκθεση σε ερυθρομυκίνη και μιδαζολάμη αυξήθηκε περίπου 1,3 και 2,4 φορές, αντίστοιχα, όταν καθμία συγχωρηγήθηκε με νετουπιτάντη. Αυτές οι επιδράσεις δε θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης δεν επηρεάστηκε από τη συγχωρήγηση είτε μιδαζολάμης είτε ερυθρομυκίνης. Οι δυναμικές επιδράσεις των αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μιδαζολάμης ή άλλων βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (αλπραζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη συγχωρήγηση αυτών των δραστικών ουσιών με τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης.

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από συγχορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη, και SNRIs, όπως βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Akynzeo

Η νετουπιτάντη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα και με μικρό θεραπευτικό εύρος, οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη και κινιδίνη.

Επίδραση της κετοконаζόλης και της ριφαμπικίνης

Η χορήγηση του αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης αύξησε την AUC της νετουπιτάντης 1,8 φορές και τη C_{max} 1,3 φορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης.

Η χορήγηση του επαγωγέα του CYP3A4, ριφαμπικίνη, μόνο με Akynzeo μείωσε την AUC της νετουπιτάντης 5,2 φορές και τη C_{max} 2,6 φορές. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Πρόσθετες αλληλεπιδράσεις

Τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσουν με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα της P-gp. Η νετουπιτάντη δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-gp. Όταν η νετουπιτάντη χορηγήθηκε κατά την Ημέρα 8 ενός σχήματος διγοξίνης διάρκειας 12 ημερών, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης.

Η αναστολή του μεταφορέα εκροής, Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP), και του ισοενζύμου γλυκουρονιδίωσης UGT2B7 από τη νετουπιτάντη και τους μεταβολίτες της δεν είναι πιθανή και, σε περίπτωση που συμβεί, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η νετουπιτάντη αναστέλλει το UGT2B7, το μέγεθος της εν λόγω επίδρασης στο κλινικό περιβάλλον δεν είναι τεκμηριωμένο. Συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη συνδυάζεται με ένα από στόματος υπόστρωμα αυτού του ενζύμου (π.χ. ζιδοβουδίνη, βαλπροϊκό οξύ, μορφίνη).

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη αναστέλλει το μεταφορέα εκροής BCRP. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι τεκμηριωμένη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η νετουπιτάντη είναι ένας αναστολέας της P-gp. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η νετουπιτάντη δεν επηρεάζει την έκθεση της διγοξίνης, ένα υπόστρωμα της P-gp, ενώ αυξάνει τη C_{max} της κατά 1,09 φορές [90%CI 0,9-1,31]. Δεν αποκλείεται αυτή η επίδραση να είναι ενδεχομένως πιο έντονη, και στη συνέχεια κλινικά σημαντική, σε ασθενείς με καρκίνο, ιδίως εκείνους που έχουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη συνδυάζεται με διγοξίνη ή με άλλα υποστρώματα της P-gp, όπως δαβιγατράνη ή κολχικίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να είναι ή να μείνουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες πριν από τη θεραπεία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως ένα μήνα μετά τη θεραπεία με το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Κύηση

Νετουπιτάντη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της νετουπιτάντης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων σημείων τερατογένεσης σε κουνέλια χωρίς περιθώριο ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Παλονοσετρόνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλονοσετρόνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η παλονοσετρόνη ή η νετουπιτάντη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Νετουπιτάντη

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

Παλονοσετρόνη

Παρατηρήθηκε εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σε μελέτη σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης έχουν μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή είναι πιθανό να προκαλέσουν ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης ήταν κεφαλαλγία (3,6%), δυσκοιλιότητα (3,0%) και κόπωση (1,2%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>			Κυστίτιδα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		Ουδετεροπενία	Λευκοπενία
		Λευκοκυττάρωση	Λεμφοκυττάρωση
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		Αϋπνία	Οξεία ψύχωση
			Μεταβολή της διάθεσης
			Διαταραχή ύπνου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπαισθησία
			Υπνηλία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			Επιπεφυκίτιδα
			Θαμπή όραση
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		Ίλιγγος	Εμβοές
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού	Αρρυθμία
		Καρδιομυοπάθεια	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού
		Διαταραχή αγωγιμότητας	Σκελικός αποκλεισμός αριστερός
		Ταχυκαρδία	Σκελικός αποκλεισμός δεξιός
			Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
			Ισχαιμία του μυοκαρδίου
			Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		Υπέρταση	Έξαψη
			Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		Λόξυγκας	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Δυσκοιλιότητα	Διάταση της κοιλίας	Ξηροστομία
		Κοιλιακό άλγος	Δυσφαγία
		Διάρροια	Ερυγή
		Δυσπεψία	Αιμορροΐδες
		Μετεωρισμός	Επίχρισμα γλώσσας
		Ναυτία	Έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		Αλωπεκία	Ερύθημα
		Κνίδωση	Κνησμός
			Εξάνθημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			Οσφυαλγία
			Πόνος στα άκρα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση	Αίσθημα θερμότητας
			Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
			Μη φυσιολογική γεύση του προϊόντος
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης αίματος
		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης MB αίματος
		Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Αυξημένη ουρία αίματος
			Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση
			Ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογικό διάστημα ST-T
			Αυξημένη μυοσφαιρίνη αίματος
			Αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων
			Αυξημένη τροπονίνη

Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία υποδεικνύουν ότι το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νετουπιτάντη:

Δεν αποδίδονται συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη νετουπιτάντη, το νέο συστατικό του σταθερού συνδυασμού.

Παλονοσετρόνη:

Σε σχέση με τη χορήγηση 0,75 mg παλονοσετρόνης, έχουν αναφερθεί περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί οίδημα του οφθαλμού, δύσπνοια και μυαλγία ως ανεπιθύμητες ενέργειες με από στόματος παλονοσετρόνη αλλά δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Όλες αυτές οι αντιδράσεις ήταν όχι συχνές.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλαξίας, αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και καταπληξίας από τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, κνησμό, αγγειοοίδημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα σύσφιξης στον λαιμό, αίσθημα σύσφιξης στον θώρακα, δύσπνοια, απώλεια συνείδησης.

Υπήρξαν επίσης αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν τρόπο, διέγερση, εφίδρωση, μυοκλονικές κινήσεις, υπέρτονια και πυρετό.

Καψάκιο συνδυασμού νετουπιτάντης και παλονοσετρόνης:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να περιέχει ίχνη λεκιθίνης που προέρχονται από τη σόγια. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία στο φυστίκι ή τη σόγια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αλλεργικής αντίδρασης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, πρησμένο στόμα, πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό και μερικές φορές πτώση στην αρτηριακή πίεση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Βάσει της εμπειρίας με υγιή άτομα που εκτέθηκαν στην από στόματος νετουπιτάντη 600 mg σε συνδυασμό με παλονοσετρόνη 1,50 mg, τα δυνητικά οξέα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι κεφαλαλγία, ζάλη, δυσκοιλιότητα, άγχος, αίσθημα παλμών, ευφορική συναισθηματική διάθεση και πόνος στα κάτω άκρα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να εφαρμοστεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης, ο επαγόμενος από φαρμακευτικό προϊόν έμετος μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής της παλονοσετρόνης και της νετουπιτάντης, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά και κατά της ναυτίας, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5-HT₃), κωδικός ATC: A04AA55

Μηχανισμός δράσης

Η νετουπιτάντη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ανθρώπινης ουσίας P/νευροκινίνης 1 (NK₁).

Η παλονοσετρόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₃, με δέσμευση ισχυρής συγγένειας για αυτούς τους υποδοχείς και μικρή ή καμία συγγένεια για άλλους υποδοχείς. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες προκαλούν ναυτία και έμετο, διεγείροντας την απελευθέρωση της σεροτονίνης από τα εντεροχρωμόφιλα κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η σεροτονίνη, στη συνέχεια, ενεργοποιεί τους υποδοχείς 5-HT₃ που βρίσκονται στο προσαγωγό πνευμονογαστρικό νεύρο για να ξεκινήσει το αντανακλαστικό του εμέτου.

Ο καθυστερημένος έμετος έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση των υποδοχέων της νευροκινίνης 1 (NK₁) της οικογένειας ταχυκινίνης (ευρέως κατανομημένοι στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα) από την ουσία P. Όπως καταδεικνύεται σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, η νετουπιτάντη αναστέλλει τις ανταποκρίσεις που μεσολαβούνται από την ουσία P.

Αποδείχθηκε ότι η νετουπιτάντη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με κατάληψη υποδοχέων της NK₁ της τάξης του 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% και 76,0% στο ραβδωτό σώμα στις 6, 24, 48, 72 και 96 ώρες, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση 300 mg νετουπιτάντης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η από στόματος χορήγηση του Akynzeo σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την οξεία και καθυστερημένη φάση της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε δύο ξεχωριστές βασικές μελέτες.

Μελέτη ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας (HEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη 694 ασθενών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ δόσεων από στόματος νετουπιτάντης σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη συγκρίθηκε με εφάπαξ από στόματος δόση παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ένα σχήμα χημειοθεραπείας που περιελάμβανε σισπλατίνη (διάμεση δόση=75 mg/m²). Η αποτελεσματικότητα του Akynzeo αξιολογήθηκε σε 135 ασθενείς που λάμβαναν εφάπαξ από στόματος δόση (300 mg νετουπιτάντης και 0,5 mg παλονοσετρόνης) και 136 ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με από στόματος παλονοσετρόνη του 0,5 mg.

Τα θεραπευτικά σχήματα για το Akynzeo και τα σκέλη του 0,5 mg παλονοσετρόνης παρουσιάζονται στον Πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 2: Από στόματος αντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη HEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 4
Akynzeo	Akynzeo (300 mg νετουπιτάντης + 0,5 mg παλονοσετρόνης) 12 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης μία φορά την ημέρα
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) (ορίζεται ως απουσία επεισοδίων εμέτου, απουσία φαρμάκου διάσωσης) εντός 120 ωρών (συνολική φάση) μετά την έναρξη της χορήγησης ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία σισπλατίνης ανά ομάδα θεραπείας και φάση

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση Συνολική φάση [§]	89,6	76,5	0,004
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [†]	98,5	89,7	0,007
Καθυστερημένη φάση [†]	90,4	80,1	0,018
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	98,5	89,7	0,007
Καθυστερημένη φάση	91,9	80,1	0,006
Συνολική φάση	91,1	76,5	0,001

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	98,5	93,4	0,050
Καθυστερημένη φάση	90,4	80,9	0,004
Συνολική φάση	89,6	79,4	0,021

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

Μελέτη μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας (MEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, μελέτη ανωτερότητας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ από στόματος δόσης του Akynzeo συγκρίθηκε με μια εφάπαξ από στόματος δόση 0,5 mg παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που είχε προγραμματιστεί να λάβουν τον πρώτο κύκλο ενός σχήματος ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης για τη θεραπεία συμπαγούς κακοήθους όγκου. Κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ανθρακυκλίνη-κυκλοφωσφαμίδη θεωρήθηκαν μέτρια εμετογόνα. Πρόσφατες οδηγίες έχουν ενημερώσει αυτά τα σχήματα σε ισχυρά εμετογόνα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης.

Πίνακας 4: Από στόματος αντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη MEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 3
Akynzeo	Akynzeo 300 mg νετουπιτάντης 0,5 mg παλονοσετρόνης 12 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας

Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου 1, οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συμμετάσχουν σε μια επέκταση πολλαπλών κύκλων, όπου λάμβαναν την ίδια θεραπεία όπως καθορίστηκε στον κύκλο 1. Δεν υπήρχε προκαθορισμένο όριο για τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων διαδοχικών κύκλων για οποιονδήποτε ασθενή. Συνολικά, 1 450 ασθενείς (Akynzeo n=725, παλονοσετρόνη n=725) έλαβαν το φάρμακο της μελέτης. Από αυτούς, 1 438 ασθενείς (98,8%) ολοκλήρωσαν τον κύκλο 1 και 1 286 ασθενείς (88,4%) συνέχισαν τη θεραπεία στην επέκταση πολλαπλών κύκλων. Συνολικά, 907 ασθενείς (62,3%) ολοκλήρωσαν την επέκταση πολλαπλών κύκλων μέχρι ένα μέγιστο οκτώ κύκλων θεραπείας.

Συνολικά, 724 ασθενείς (99,9%) έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία είτε με δοξορουβικίνη (68,0%) είτε με επιρουβικίνη (32,0%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό CR στην καθυστερημένη φάση, 25-120 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον Πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 5: Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης ανά ομάδα θεραπείας και φάση – κύκλος 1

	Akynzeo N=724 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=725 %	p-τιμή*
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση			
Καθυστερημένη φάση [†]	76,9	69,5	0,001
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [‡]	88,4	85,0	0,047
Συνολική φάση [§]	74,3	66,6	0,001
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	90,9	87,3	0,025
Καθυστερημένη φάση	81,8	75,6	0,004
Συνολική φάση	79,8	72,1	<0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	87,3	87,9	Μη σημαντική
Καθυστερημένη φάση	76,9	71,3	0,014
Συνολική φάση	74,6	69,1	0,020

* p-τιμή από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, στρωματοποιημένη ανά ηλικιακή κατηγορία και περιοχή.

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

Οι ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση Πολλαπλών Κύκλων για έως και 7 πρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η αντιεμετική δράση του Akynzeo διατηρήθηκε σε όλους τους επαναλαμβανόμενους κύκλους για εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν σε καθέναν από τους πολλαπλούς κύκλους.

Η επίπτωση της ναυτίας και του εμέτου στην καθημερινή ζωή των ασθενών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη λειτουργικής διαβίωσης-έμετος (FLIE). Το ποσοστό των ασθενών με συνολικά απουσία επίπτωσης στην καθημερινή ζωή ήταν 6,3% υψηλότερο (p τιμή=0,005) στην ομάδα του Akynzeo (78,5%) από ό,τι στην ομάδα παλονοσετρόνης (72,1%).

Μελέτη ασφάλειας πολλαπλών κύκλων σε ασθενείς που έλαβαν είτε Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία είτε Μέτρια Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

Σε μια ξεχωριστή μελέτη, συνολικά 413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρχικούς και επαναλαμβανόμενους κύκλους χημειοθεραπείας (συμπεριλαμβανομένων σχημάτων καρβοπλατίνης, σισπλατίνης, οξαλιπλατίνης και δοξορουβικίνης), τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Akynzeo (n=309) είτε απρεπιτάντη και παλονοσετρόνη (n=104). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των κύκλων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Akynzeo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στη σισπλατίνη και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Νετουπιτάντη

Δε διατίθενται δεδομένα απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της νετουπιτάντης σε ανθρώπους. Με βάση τα δεδομένα από δύο μελέτες με ενδοφλέβια νετουπιτάντη, η βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη από 60%.

Σε μελέτες εφάπαξ από στόματος δόσης, η νετουπιτάντη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μεταξύ 15 λεπτών και 3 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ακολούθησαν κινητική απορρόφησης πρώτης τάξης και η C_{max} επετεύχθη σε περίπου 5 ώρες. Υπήρξε μια υπεραναλογική αύξηση των παραμέτρων της C_{max} και της AUC για δόσεις από 10 mg έως 300 mg. Σε 82 υγιή άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση των 300 mg νετουπιτάντης, η μέγιστη συγκέντρωση της νετουπιτάντης στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 486 ± 268 ng/ml (μέση τιμή \pm SD) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν 5,25 ώρες, η AUC ήταν $15\ 032 \pm 6\ 858$ h.ng/ml. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση, οι γυναίκες είχαν υψηλότερη έκθεση σε νετουπιτάντη σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπήρξε αύξηση 1,31 φορές της C_{max} , αύξηση 1,02 φορές της AUC και αύξηση 1,36 φορές του χρόνου ημίσειας ζωής.

Η $AUC_{0-\infty}$ και η C_{max} της νετουπιτάντης αυξήθηκαν κατά 1,1 φορές και 1,2 φορές, αντίστοιχα, μετά από ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά.

Παλονοσετρόνη

Μετά την από στόματος χορήγηση, η παλονοσετρόνη απορροφάται καλά με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της να φθάνει το 97%. Μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις με τη χρήση ρυθμιστικού διαλύματος, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της παλονοσετρόνης (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) ήταν ανάλογες της δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 3,0 έως 80 mcg/kg σε υγιή άτομα.

Σε 36 υγιή αρσενικά και θηλυκά άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (μέση τιμή \pm SD) και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν $5,1 \pm 1,7$ ώρες. Σε θηλυκά άτομα ($n=18$), η μέση AUC ήταν 35% υψηλότερη και η μέση C_{max} ήταν 26% υψηλότερη από ό,τι σε αρσενικά άτομα ($n=18$). Σε 12 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν μια εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης μία ώρα πριν από τη χημειοθεραπεία, η C_{max} ήταν $0,93 \pm 0,34$ ng/ml και ο T_{max} ήταν $5,1 \pm 5,9$ ώρες. Η AUC ήταν 30% υψηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο από ό,τι σε υγιή άτομα. Ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρέασε τη C_{max} και την AUC της από στόματος παλονοσετρόνης.

Κατανομή

Νετουπιτάντη

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης των 300 mg σε ασθενείς με καρκίνο, η διάθεση της νετουπιτάντης χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εκτιμώμενη διάμεση συστηματική κάθαρση 20,5 l/h και μεγάλο όγκο κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα (486 l). Η δέσμευση της νετουπιτάντης και των δύο κύριων μεταβολιτών της M1 και M3 με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι > 99% σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 1 500 ng/ml. Ο τρίτος κύριος μεταβολίτης, M2, δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά > 97%.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη έχει όγκο κατανομής περίπου $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Περίπου το 62% της παλονοσετρόνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Νετουπιτάντη

Τρεις μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε από στόματος δόσεις νετουπιτάντης των 30 mg και άνω (το απομεθυλωμένο παράγωγο, M1, το N-οξειδίο παράγωγο, M2, το OH-μεθύλιο παράγωγο, M3). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP2D6 και CYP2C9 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της νετουπιτάντης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης των 300 mg νετουπιτάντης, η μέση τιμή νετουπιτάντης στο πλάσμα/αναλογιών ραδιενέργειας στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,13 έως 0,49 για χρονικό διάστημα 96 ωρών μετά τη δόση. Οι αναλογίες ήταν χρονοεξαρτώμενες με τιμές μειούμενες σταδιακά πέραν των 24 ωρών μετά τη δόση, υποδεικνύοντας ότι η νετουπιτάντη μεταβολίζεται ταχέως. Η μέση C_{max} ήταν περίπου 11%, 47% και 16% της μητρικής ένωσης για τον M1, M2 και M3, αντίστοιχα. Ο M2 είχε τη χαμηλότερη AUC σε σχέση με τη μητρική ένωση (14%), ενώ η AUC των M1 και M3 ήταν περίπου 29% και 33% της μητρικής ένωσης, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε ότι οι μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν φαρμακολογικά ενεργοί σε ένα φαρμακοδυναμικό μοντέλο σε ζώα, όπου ο M3 ήταν πιο ισχυρός και ο M2 ο λιγότερο ενεργός.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από πολλαπλές οδούς με περίπου το 50% να μεταβολίζεται για το σχηματισμό δύο κύριων μεταβολιτών: N-οξειδίο της παλονοσετρόνης και 6-S-υδροξυ-παλονοσετρόνη. Αυτοί οι μεταβολίτες έχουν καθένας λιγότερο από το 1% της δραστηριότητας ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT₃ της παλονοσετρόνης. Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP2D6 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP3A4 και CYP1A2 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δε διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων του CYP2D6.

Αποβολή

Νετουπιτάντη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo, η νετουπιτάντη αποβάλλεται από το σώμα με ένα πολυ-εκθετικό τρόπο, με φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 88 ωρών σε ασθενείς με καρκίνο. Η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό απέκκρισης για τις ενώσεις που σχετίζονται με τη νετουπιτάντη. Το μέσο κλάσμα της από στόματος δόσης νετουπιτάντης που απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα είναι μικρότερο του 1%. Συνολικά, 3,95% και 70,7% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα.

Περίπου το ήμισυ της ραδιενέργειας που χορηγήθηκε από το στόμα ως [14C]-νετουπιτάντη ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα εντός 120 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η αποβολή μέσω αμφοτέρων των οδών εκτιμήθηκε ότι ολοκληρώνεται μέχρι την Ημέρα 29-30 μετά τη δόση.

Παλονοσετρόνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης του 0,75 mg [14C]-παλονοσετρόνης σε έξι υγιή άτομα, το 85% έως 93% της συνολικής ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα, και το 5% έως 8% απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης παλονοσετρόνης που απεκκρίθηκε στα ούρα αντιπροσώπευε περίπου το 40% της χορηγούμενης δόσης. Σε υγιή άτομα που έλαβαν καψάκια παλονοσετρόνης 0,5 mg, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της παλονοσετρόνης ήταν 37 ± 12 ώρες (μέση τιμή \pm SD), και σε ασθενείς με καρκίνο ο $t_{1/2}$ ήταν 48 ± 19 ώρες. Μετά από εφάπαξ δόση περίπου 0,75 mg ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης, η συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε υγιή άτομα ήταν 160 ± 35 ml/h/kg (μέση τιμή \pm SD) και η νεφρική κάθαρση ήταν $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και η συνολική έκθεση σε νετουπιτάντη αξιήθηκαν σε ασθενείς με ήπια (n=8), μέτρια (n=8) και σοβαρή (n=2) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα, αν και υπήρξε έντονη ατομική μεταβλητότητα τόσο στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία όσο και στα υγιή άτομα. Η έκθεση σε νετουπιτάντη (C_{max} , AUC_{0-1} και $AUC_{0-\infty}$) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα ήταν 11%, 28% και 19% υψηλότερη σε άτομα με ήπια και 70%, 88% και 143% υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≥ 9).

Παλονοσετρόνη

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής και η μέση συστηματική έκθεση σε παλονοσετρόνη είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της νετουπιτάντης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Στη δοκιμή ADME, λιγότερο από το 5% του συνολικού υλικού που σχετίζεται με τη νετουπιτάντη απεκκρίθηκε στα ούρα και λιγότερο από το 1% της δόσης της νετουπιτάντης απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα και, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε συσσώρευση νετουπιτάντης ή μεταβολιτών μετά από εφάπαξ δόση θα ήταν αμελητέα. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νετουπιτάντης και των δεικτών της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Παλονοσετρόνη

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) είχαν επίσης μειωμένη κάθαρση παλονοσετρόνης, αλλά αυτή η μείωση δε θα οδηγούσε σε σημαντική αλλαγή στην έκθεση της παλονοσετρόνης.

Ως εκ τούτου, το Akynzeo μπορεί να χορηγηθεί χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ούτε η νετουπιτάντη ούτε η παλονοσετρόνη έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παλονοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Η εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σχετίστηκε με την παλονοσετρόνη μετά από μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων διάρκειας ενός μήνα σε αρουραίους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη

μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6). Η παλαιοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Υψηλές δόσεις παλαιοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 15 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυρεοειδή, την υπόφυση, το πάγκρεας, το μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δε θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

Νετουπιτάντη και συνδυασμός με παλαιοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες με βάση τη φαρμακολογική ασφάλεια και την τοξικότητα εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (αφρώδη μακροφάγα) με τη χορήγηση νετουπιτάντης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε αρουραίους και σκύλους. Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες ή μερικώς αναστρέψιμες μετά την περίοδο ανάρρωσης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη και οι μεταβολίτες της, και ο συνδυασμός με παλαιοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη νετουπιτάντη δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών θέσης των άκρων και των ποδιών, ενωμένων στερνιδίων και αγενεσίας των επικουρικών λοβών πνεύμονα μετά από ημερήσια χορήγηση νετουπιτάντης σε κουνέλια σε δόση 10 mg/kg/ημέρα και υψηλότερες κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Σε μια βασική μελέτη εύρεσης του δοσολογικού εύρους σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν λυκόστομα, μικροφθalmία και αφακία σε τέσσερα έμβρυα από μία γέννα στην ομάδα των 30 mg/kg/ημέρα. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δε διατίθενται δεδομένα από μελέτες σε ζώα με τη νετουπιτάντη σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα και τη γαλουχία. Η νετουπιτάντη δεν είναι μεταλλαξιογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο σκληρού καψακίου

Δισκία νετουπιτάντης

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Εστέρες λαουρικού οξέος με σακχαρόζη

Ποβιδόνη K-30

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Στεατικό μαγνήσιο

Μαλακά καψακία παλαιοσετρόνης

Περιεχόμενο μαλακού καψακίου

Μονοκαπρυλοκαπρωϊκή γλυκερόλη (τύπου I)

Γλυκερόλη

Πολυ-γλυκερυλο-ελαϊκός εστέρας

Ύδωρ κεκαθαρμένο

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)

Κέλφος μαλακού καψακίου

Ζελατίνη

Γλυκερόλη

Σορβιτόλη (E420)

1,4 σορβιτάνη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Περιεχόμενο σκληρού καψακίου

Ζελατίνη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (μερικώς εστεροποιημένα)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου.

Μέγεθος συσκευασίας ενός σκληρού καψακίου ή 4 x 1 σκληρών καψακίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ιρλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akynzeo 235 mg/0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης (ως χλωριούχου φοσνετουπιτάντης υδροχλωρικής), που αντιστοιχεί σε 197,5 mg νετουπιτάντης και 0,25 mg παλonoσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση 1 ml διαλύματος περιέχει 4,7 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 3,95 mg νετουπιτάντης και 0,005 mg παλonoσετρόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 24,8 mg νατρίου.

Εάν ανασυσταθεί και αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το τελικό διάλυμα θα περιέχει περίπου 202 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη άμορφη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Akynzeo ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την:

- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στη σισπλατίνη.
- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 235 mg/0,25 mg (το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου κόνεως, ανασυσταμένο και αραιωμένο) χορηγούμενη ως έγχυση επί διάστημα 30 λεπτών, η οποία θα ξεκινά περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Στο τέλος της έγχυσης, η γραμμική έγχυσης θα πρέπει να εκπλένεται με το ίδιο διάλυμα-φορέα για να διασφαλίσετε την πλήρη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η συνιστώμενη από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχωρηγείται με συνδυασμό φοσνετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλonoσετρόνης (βλ. παράγραφο 4.5 και πρόγραμμα χορήγησης των κλινικών μελετών στην παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το φαρμακευτικό αυτό προϊόν αυτό χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, λόγω της μακράς ημίσειας ζωής των δραστικών ουσιών και της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική απέκκριση για τη νετουπιτάντη είναι αμελητέα. Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης ή της νετουπιτάντης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση και δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του συνδυασμού φουροσεμιτινίου και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5-8). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh \geq 9). Καθώς η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη έκθεση σε νετουπιτάντη, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Akynzeo σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Η ενδοφλέβια χορήγηση πραγματοποιείται κατά προτίμηση μέσω ρέουσας ενδοφλέβιας έγχυσης επί διαστήματος 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δυσκοιλιότητα

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει τον χρόνο διάβασης στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που προσομοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Μια μελέτη ΗΚΓ/τος διεξήχθη σε ενήλικους αρσενικούς και θηλυκούς υγιείς εθελοντές με από στόματος νετουπιτάντη είτε 200 mg είτε 600 mg χορηγούμενα σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη 0,5 mg ή 1,5 mg, αντιστοίχως. Η μελέτη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις παραμέτρους του ΗΚΓ/τος: η μεγαλύτερη εκτίμηση σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου διαστήματος QTc ήταν 7,0 ms (μονόπλευρο ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% 8,8 ms), που παρατηρήθηκε 16 ώρες μετά από τη χορήγηση των υπερθεραπευτικών δόσεων (600 mg νετουπιτάντης και 1,5 mg παλονοσετρόνης). Το ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% των εκτιμήσεων σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου QTcI ήταν συνεχώς εντός 10 ms σε όλα τα χρονικά σημεία για 2 ημέρες μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Ωστόσο, δεδομένου ότι ο συνδυασμός νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης περιέχει έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ υποδοχέων, θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη συγχρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το διάστημα QT ή σε ασθενείς που έχουν ή που είναι πιθανό να αναπτύξουν παράταση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμία, διαταραχές αγωγιμότητας και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δε σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου μετά από χημειοθεραπεία.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4 και με μικρό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.5).

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι υποστρώματα για το CYP3A4

Η νετουπιτάντη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει την έκθεση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4, π.χ. ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.5). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένη τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης. Επιπλέον, η νετουπιτάντη μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρειάζονται ενεργοποίηση από το μεταβολισμό του CYP3A4.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 24,8 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 1,24% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Εάν ανασυσταθεί και αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το τελικό διάλυμα θα περιέχει περίπου 202 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με 10,1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, η φοσνετουπιτάντη μετατρέπεται ταχέως σε νετουπιτάντη. Μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιας φοσνετουπιτάντης, είναι πιθανό να παρουσιαστούν αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με δραστικές ουσίες που αλληλεπιδρούν με την από στόματος νετουπιτάντη. Οι ακόλουθες πληροφορίες προήλθαν από μελέτες που διεξήχθησαν με από στόματος νετουπιτάντη και μελέτες που διεξήχθησαν με ενδοφλέβια φοσνετουπιτάντη.

Σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4 με οριακή νεφρική απέκκριση. Σε μια δόση των 300 mg σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα του CYP3A4. Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω τόσο της νεφρικής απέκκρισης όσο και των μεταβολικών οδών, με τις τελευταίες να μεσολαβούνται από πολλαπλά ένζυμα του CYP. Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ή επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αλληλεπίδραση μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης.

Αλληλεπίδραση με υποστρώματα του CYP3A4

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης 300 mg νετουπιτάντης ή εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 235 mg φοσνετουπιτάντης με σχήμα δεξαμεθαζόνης (20 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 8 mg δις ημερησίως από την Ημέρα 2 έως την Ημέρα 4) αύξησε σημαντικά την έκθεση σε δεξαμεθαζόνη με χρονο- και δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η AUC_{84-∞} (Ημέρα 4) της δεξαμεθαζόνης αυξήθηκε 2,4 φορές, με τη συγχορήγηση 300 mg νετουπιτάντης ή 235 mg φοσνετουπιτάντης. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης παρέμενε αμετάβλητο όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Ως εκ τούτου, η από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχορηγείται με συνδυασμό φοσνετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (ντοσεταξέλη, ετοποσίδη, κυκλοφωσφαμίδη)

Η έκθεση σε ντοσεταξέλη και ετοποσίδη αυξήθηκε 37% και 21%, αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκαν με καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης. Δεν παρατηρήθηκε συνεπής επίδραση με την κυκλοφωσφαμίδη μετά τη συγχορήγηση με νετουπιτάντη.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Τα καψάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης, όταν χορηγήθηκαν με εφάπαξ από στόματος δόση των 60 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 300 μg λεβονοργεστρέλης δεν είχαν σημαντική επίδραση στην AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και αύξησαν την AUC της λεβονοργεστρέλης κατά 1,4 φορές. Δεν είναι πιθανές κλινικές επιδράσεις στην αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης. Δεν

παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης.

Ερυθρομυκίνη και Μιδαζολάμη

Η έκθεση σε ερυθρομυκίνη και μιδαζολάμη αυξήθηκε περίπου 1,3 και 2,4 φορές, αντίστοιχα, όταν καθεμία συγχωρήθηκε με νετουπιτάντη χορηγούμενη από στόματος. Αυτές οι επιδράσεις δε θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης δεν επηρεάστηκε από τη συγχωρήγηση είτε μιδαζολάμης είτε ερυθρομυκίνης. Οι δυνητικές επιδράσεις των αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μιδαζολάμης ή άλλων βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (αλπραζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη συγχωρήγηση αυτών των δραστικών ουσιών με τον συνδυασμό νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης.

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από συγχωρήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη, και SNRIs, όπως βενλαφαζίνη ή ντουλοξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Akynzeo

Η νετουπιτάντη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα και με μικρό θεραπευτικό εύρος, οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη και κινιδίνη.

Επίδραση της κετοконаζόλης και της ριφαμπικίνης

Η χορήγηση του αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, με καπάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης χορηγούμενα από στόματος αύξησε την AUC της νετουπιτάντης 1,8 φορές και τη C_{max} 1,3 φορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Akynzeo. Η συγχωρήγηση με κετοконаζόλη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης.

Η χορήγηση του επαγωγέα του CYP3A4, ριφαμπικίνη, μόνο με Akynzeo χορηγούμενο από στόματος μείωσε την AUC της νετουπιτάντης 5,2 φορές και τη C_{max} 2,6 φορές. Η συγχωρήγηση της ριφαμπικίνης δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Πρόσθετες αλληλεπιδράσεις

Η φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσει με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα της P-gr. Η νετουπιτάντη δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-gr. Όταν η νετουπιτάντη χορηγήθηκε κατά την Ημέρα 8 ενός σχήματος διγοξίνης διάρκειας 12 ημερών, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης.

Η αναστολή του μεταφορέα εκροής, Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP) από τη φοσνετουπιτάντη, τη νετουπιτάντη και τους μεταβολίτες της δεν είναι πιθανή και, σε περίπτωση που συμβεί, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η φοσνετουπιτάντη αναστέλλει το UGT2B7/UGT2B15 και η νετουπιτάντη αναστέλλει το UGT2B7, το μέγεθος της εν λόγω επίδρασης στο κλινικό περιβάλλον δεν είναι τεκμηριωμένο. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη και η φοσνετουπιτάντη

συνδυάζονται με ένα από στόματος υπόστρωμα αυτού του ενζύμου (π.χ. ζιδοβουδίνη, βαλπροϊκό οξύ, μορφίνη).

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη αναστέλλει το μεταφορέα εκροής BCRP. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι τεκμηριωμένη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η νετουπιτάντη είναι ένας αναστολέας της P-gp. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η νετουπιτάντη δεν επηρεάζει την έκθεση της διγοξίνης, ένα υπόστρωμα της P-gp, ενώ αυξάνει τη C_{max} της κατά 1,09 φορές [90%CI 0,9-1,31]. Δεν αποκλείεται αυτή η επίδραση να είναι ενδεχομένως πιο έντονη, και στη συνέχεια κλινικά σημαντική, σε ασθενείς με καρκίνο, ιδίως εκείνους που έχουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη συνδυάζεται με διγοξίνη ή με άλλα υποστρώματα της P-gp, όπως δαβιγατράνη ή κολχικίνη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Το Akynzeo περιέχει έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ υποδοχέων, την παλονοσετρόνη, που μπορεί να αυξήσει την παράταση του διαστήματος QT. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά και όχι περιοριστικά, των ακόλουθων: λεβοφλοξασίνη, αμιτριπτυλίνη, αλφουζοσίνη, αζιθρομυκίνη, τριοξειδίο του αρσενικού (βλ. παράγραφο 4.4). Επίσης, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση της συγχορήγησης της φοσνετουπιτάντης/παλονοσετρόνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν την υποκαλιαιμία, όπως αμπικιλλίνη, σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φουροσεμίδη, θειαζίδες, ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν τη βραδυκαρδία, όπως β-αναστολείς, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, δακτυλίτιδα και αντιαρρυθμικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να είναι ή να μείνουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες πριν από τη θεραπεία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως ένα μήνα μετά τη θεραπεία με το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Κύηση

Φοσνετουπιτάντη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φοσνετουπιτάντης ή νετουπιτάντης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων σημείων τερατογένεσης σε κουνέλια χωρίς περιθώριο ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Παλονοσετρόνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλονοσετρόνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα από την παλονοσετρόνη στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Akynzeo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η παλονοσετρόνη ή η νετουπιτάντη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Akynzeo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Φοσνετουπιάντη

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

Παλονοσετρόνη

Παρατηρήθηκε εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σε μελέτη σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Akynzeo έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Akynzeo ήταν κεφαλαλγία (3,6%), δυσκοιλιότητα (3,0%) και κόπωση (1,2%). Καμία από αυτές δεν ήταν σοβαρή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>			Κυστίτιδα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		Ουδετεροπενία	Λευκοπενία
		Λευκοκυττάρωση	Λεμφοκυττάρωση
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		Αϋπνία	Οξεία ψύχωση
			Μεταβολή της διάθεσης
			Διαταραχή ύπνου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπαισθησία
			Υπνηλία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			Επιπεφυκίτιδα
			Θαμπή όραση
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		Ίλιγγος	Εμβοές
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού	Αρρυθμία
		Καρδιομυοπάθεια	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού
		Διαταραχή αγωγιμότητας	Σκελικός αποκλεισμός αριστερός
		Ταχυκαρδία	Σκελικός αποκλεισμός δεξιός
			Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
			Ισχαιμία του μυοκαρδίου
			Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		Υπέρταση	Έξαψη
			Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		Λόξυγκας	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Δυσκοιλιότητα	Διάταση της κοιλίας	Ξηροστομία
		Κοιλιακό άλγος	Δυσφαγία
		Διάρροια	Ερυγή
		Δυσπεψία	Αιμορροΐδες
		Μετεωρισμός	Επίχρισμα γλώσσας
		Ναυτία	Έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		Αλωπεκία	Ερύθημα
		Κνίδωση	Κνησμός
			Εξάνθημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			Οσφυαλγία
			Πόνος στα άκρα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση	Αίσθημα θερμότητας
			Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
			Μη φυσιολογική γεύση του προϊόντος
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης αίματος
		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης MB αίματος
		Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Αυξημένη ουρία αίματος
			Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση
			Ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογικό διάστημα ST-T
			Αυξημένη μυοσφαιρίνη αίματος
			Αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων
			Αυξημένη τροπονίνη

Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία υποδεικνύουν ότι το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νετουπιτάντη:

Δεν αποδίδονται συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη νετουπιτάντη, το νέο συστατικό του σταθερού συνδυασμού.

Παλονοσετρόνη:

Σε σχέση με τη χορήγηση 0,75 mg παλονοσετρόνης, έχουν αναφερθεί περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί οίδημα του οφθαλμού, δύσπνοια και μυαλγία ως ανεπιθύμητες ενέργειες με από στόματος παλονοσετρόνη αλλά δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του συνδυασμού νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης. Όλες αυτές οι αντιδράσεις ήταν όχι συχνές.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλαξίας, αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και καταπληξίας από τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, κνησμό, αγγειοοίδημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα σύσφιξης στον λαιμό, αίσθημα σύσφιξης στον θώρακα, δύσπνοια, απώλεια συνείδησης.

Με τη μονοθεραπεία με παλονοσετρόνη αναφέρθηκαν περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν τρόμο, διέγερση, εφίδρωση, μυοκλονικές κινήσεις, υπέρτονια και πυρετό.

Το προφίλ ασφάλειας του Akynzeo 235 mg/0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με το Akynzeo 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Βάσει της εμπειρίας με υγιή άτομα που εκτέθηκαν στην από στόματος νετουπιτάντη 600 mg σε συνδυασμό με παλονοσετρόνη 1,50 mg, τα δυνητικά οξέα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι κεφαλαλγία, ζάλη, δυσκοιλιότητα, άγχος, αίσθημα παλμών, ευφορική συναισθηματική διάθεση και πόνος στα κάτω άκρα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να εφαρμοστεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης, ο επαγόμενος από φαρμακευτικό προϊόν έμετος μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής της παλονοσετρόνης και της νετουπιτάντης, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά και κατά της ναυτίας, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5-HT₃), κωδικός ATC: A04AA55

Μηχανισμός δράσης

Η νετουπιτάντη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ανθρώπινης ουσίας P/νευροκινίνης 1 (NK₁).

Η φοσνετουπιτάντη είναι το προφάρμακο της νετουπιτάντης και, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, μετατρέπεται ταχέως σε νετουπιτάντη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η παλονοσετρόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₃, με δέσμευση ισχυρής συγγένειας για αυτούς τους υποδοχείς και μικρή ή καμία συγγένεια για άλλους υποδοχείς. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες προκαλούν ναυτία και έμετο, διεγείροντας την απελευθέρωση της σεροτονίνης από τα εντεροχρωμόφιλα κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η σεροτονίνη, στη συνέχεια, ενεργοποιεί τους υποδοχείς 5-HT₃ που βρίσκονται στο προσαγωγό πνευμονογαστρικό νεύρο για να ξεκινήσει το αντανακλαστικό του εμέτου.

Ο καθυστερημένος έμετος έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση των υποδοχέων της νευροκινίνης 1 (NK₁) της οικογένειας ταχυκινίνης (ευρέως κατανομημένοι στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα) από την ουσία P. Όπως καταδεικνύεται σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, η νετουπιτάντη αναστέλλει τις ανταποκρίσεις που μεσολαβούνται από την ουσία P.

Αποδείχθηκε ότι η νετουπιτάντη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με κατάληψη υποδοχέων της NK₁ της τάξης του 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% και 76,0% στο ραβδωτό σώμα στις 6, 24, 48, 72 και 96 ώρες, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση 300 mg νετουπιτάντης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η από στόματος χορήγηση του Akynzeo σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την οξεία και καθυστερημένη φάση της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε δύο ξεχωριστές βασικές μελέτες.

Μελέτη ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας (HEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη 694 ασθενών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ δόσεων από στόματος νετουπιτάντης σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη συγκρίθηκε με εφάπαξ από στόματος δόση παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ένα σχήμα χημειοθεραπείας που περιελάμβανε σισπλατίνη (διάμεση δόση=75 mg/m²). Η αποτελεσματικότητα του Akynzeo αξιολογήθηκε σε 135 ασθενείς που λάμβαναν εφάπαξ από στόματος δόση (300 mg νετουπιτάντης και 0,5 mg παλονοσετρόνης) και 136 ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με από στόματος παλονοσετρόνη του 0,5 mg.

Τα θεραπευτικά σχήματα για το Akynzeo και τα σκέλη του 0,5 mg παλονοσετρόνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 παρακάτω.

Πίνακας 2: Από στόματος αντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη HEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 4
Akynzeo	Akynzeo (300 mg νετουπιτάντης + 0,5 mg παλονοσετρόνης) 12 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης μία φορά την ημέρα
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) (ορίζεται ως απουσία επεισοδίων εμέτου, απουσία φαρμάκου διάσωσης) εντός 120 ωρών (συνολική φάση) μετά την έναρξη της χορήγησης ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία σισπλατίνης ανά ομάδα θεραπείας και φάση

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση Συνολική φάση [§]	89,6	76,5	0,004
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [†]	98,5	89,7	0,007
Καθυστερημένη φάση [†]	90,4	80,1	0,018
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	98,5	89,7	0,007
Καθυστερημένη φάση	91,9	80,1	0,006

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Συνολική φάση	91,1	76,5	0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	98,5	93,4	0,050
Καθυστερημένη φάση	90,4	80,9	0,004
Συνολική φάση	89,6	79,4	0,021

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

Μελέτη μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας (MEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, μελέτη ανωτερότητας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ από στόματος δόσης του Akynzeo συγκρίθηκε με μια εφάπαξ από στόματος δόση 0,5 mg παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που είχε προγραμματιστεί να λάβουν τον πρώτο κύκλο ενός σχήματος ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης για τη θεραπεία συμπαγούς κακοήθους όγκου. Κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ανθρακυκλίνη-κυκλοφωσφαμίδη θεωρήθηκαν μέτρια εμετογόνα. Πρόσφατες οδηγίες έχουν ενημερώσει αυτά τα σχήματα σε ισχυρά εμετογόνα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης.

Πίνακας 4: Από στόματος αντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη MEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 3
Akynzeo	Akynzeo (300 mg νετουπιτάντης + 0,5 mg παλονοσετρόνης) 12 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας

Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου 1, οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συμμετάσχουν σε μια επέκταση πολλαπλών κύκλων, όπου λάμβαναν την ίδια θεραπεία όπως καθορίστηκε στον κύκλο 1. Δεν υπήρχε προκαθορισμένο όριο για τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων διαδοχικών κύκλων για οποιονδήποτε ασθενή. Συνολικά, 1 450 ασθενείς (Akynzeo n=725, παλονοσετρόνη n=725) έλαβαν το φάρμακο της μελέτης. Από αυτούς, 1 438 ασθενείς (98,8%) ολοκλήρωσαν τον κύκλο 1 και 1 286 ασθενείς (88,4%) συνέχισαν τη θεραπεία στην επέκταση πολλαπλών κύκλων. Συνολικά, 907 ασθενείς (62,3%) ολοκλήρωσαν την επέκταση πολλαπλών κύκλων μέχρι ένα μέγιστο οκτώ κύκλων θεραπείας.

Συνολικά, 724 ασθενείς (99,9%) έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία είτε με δοξορουβικίνη (68,0%) είτε με επιρουβικίνη (32,0%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό CR στην καθυστερημένη φάση, 25-120 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5: Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης ανά ομάδα θεραπείας και φάση – κύκλος 1

	Akynzeo N=724 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=725 %	p-τιμή*
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση			
Καθυστερημένη φάση [†]	76,9	69,5	0,001
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [‡]	88,4	85,0	0,047
Συνολική φάση [§]	74,3	66,6	0,001
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	90,9	87,3	0,025
Καθυστερημένη φάση	81,8	75,6	0,004
Συνολική φάση	79,8	72,1	<0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	87,3	87,9	Μη σημαντική
Καθυστερημένη φάση	76,9	71,3	0,014
Συνολική φάση	74,6	69,1	0,020

* p-τιμή από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, στρωματοποιημένη ανά ηλικιακή κατηγορία και περιοχή.

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

Οι ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση Πολλαπλών Κύκλων για έως και 7 πρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η αντιεμετική δράση του Akynzeo διατηρήθηκε σε όλους τους επαναλαμβανόμενους κύκλους για εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν σε καθέναν από τους πολλαπλούς κύκλους.

Η επίπτωση της ναυτίας και του εμέτου στην καθημερινή ζωή των ασθενών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη λειτουργικής διαβίωσης-έμετος (FLIE). Το ποσοστό των ασθενών με συνολικά απουσία επίπτωσης στην καθημερινή ζωή ήταν 6,3% υψηλότερο (p τιμή=0,005) στην ομάδα του Akynzeo (78,5%) από ό,τι στην ομάδα παλονοσετρόνης (72,1%).

Μελέτη ασφάλειας πολλαπλών κύκλων σε ασθενείς που έλαβαν είτε Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία είτε Μέτρια Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

Σε μια ξεχωριστή μελέτη, συνολικά 413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρχικούς και επαναλαμβανόμενους κύκλους χημειοθεραπείας (συμπεριλαμβανομένων σχημάτων καρβοπλατίνης, σισπλατίνης, οξαλιπλατίνης και δοξορουβικίνης), τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Akynzeo (n=309) είτε απρεπιτάντη και παλονοσετρόνη (n=104). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των κύκλων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Akynzeo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που οφείλονται στη χημειοθεραπεία, σύμφωνα με την απόφαση βάσει του ΠΠΕ, στην εγκεκριμένη ένδειξη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Νετουπιτάντη

Δε διατίθενται δεδομένα απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της νετουπιτάντης σε ανθρώπους. Με βάση τα δεδομένα από δύο μελέτες με ενδοφλέβια νετουπιτάντη, η βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη από 60%.

Σε μελέτες εφάπαξ από στόματος δόσης, η νετουπιτάντη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μεταξύ 15 λεπτών και 3 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ακολούθησαν κινητική απορρόφησης πρώτης τάξης και η C_{max} επετεύχθη σε περίπου 5 ώρες. Υπήρξε μια υπεραναλογική αύξηση των παραμέτρων της C_{max} και της AUC για δόσεις από 10 mg έως 300 mg. Σε 82 υγιή άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση των 300 mg νετουπιτάντης, η μέγιστη συγκέντρωση της νετουπιτάντης στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 486 ± 268 ng/ml (μέση τιμή \pm SD) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν 5,25 ώρες, η AUC ήταν $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/ml. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση, οι γυναίκες είχαν υψηλότερη έκθεση σε νετουπιτάντη σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπήρξε αύξηση 1,31 φορές της C_{max} , αύξηση 1,02 φορές της AUC και αύξηση 1,36 φορές του χρόνου ημίσειας ζωής.

Η $AUC_{0-\infty}$ και η C_{max} της νετουπιτάντης αυξήθηκαν κατά 1,1 φορές και 1,2 φορές, αντίστοιχα, μετά από ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά.

Φοσνετουπιτάντη

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo, χορηγούμενης ως έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρκίνο, η φοσνετουπιτάντη πέτυχε C_{max} στο τέλος της έγχυσης με φαινόμενο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής λιγότερο από 1 ώρα. Εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της έγχυσης, η συγκέντρωση της φοσνετουπιτάντης μειώθηκε σε λιγότερο από το 1% της C_{max} . Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά το Akynzeo 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια.

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητικές παράμετροι (μέση τιμή και CV%) μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε υγιείς εθελοντές (YE) και ασθενείς με καρκίνο

		Φοσνετουπιτάντη	Νετουπιτάντη	Παλονοσετρόνη ²
C_{max} (ng/ml)	YE	6.431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Ασθενείς	3.478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (ώρες)	YE	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Ασθενείς	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	YE	2.938 (12)	13.854 (21)	35 (33)
	Ασθενείς	1.401 (46)	15.588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (ώρες)	YE	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Ασθενείς	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ διάμεση τιμή (ελάχ.-μέγ.), ² IV δόση εφόδου σε YE

Η C_{max} και η AUC της φοσνετουπιτάντης ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς σε σχέση με τα υγιή άτομα, παρότι οι συστηματικές εκθέσεις στη νετουπιτάντη ήταν συγκρίσιμες.

Στα υγιή άτομα, υπήρξε δοσοαναλογική αύξηση στη συστηματική έκθεση στη φοσνετουπιτάντη με την αύξηση δόσης της φοσνετουπιτάντης από 17,6 σε 353 mg.

Παλονοσετρόνη

Μετά την από στόματος χορήγηση, η παλονοσετρόνη απορροφάται καλά με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της να φθάνει το 97%. Μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις με τη χρήση ρυθμιστικού διαλύματος, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της παλονοσετρόνης (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) ήταν ανάλογες της δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 3,0 έως 80 mcg/kg σε υγιή άτομα.

Σε 36 υγιή αρσενικά και θηλυκά άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (μέση τιμή \pm SD) και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν $5,1 \pm 1,7$ ώρες. Σε θηλυκά άτομα ($n=18$), η μέση AUC ήταν 35% υψηλότερη και η μέση C_{max} ήταν 26% υψηλότερη από ό,τι σε αρσενικά άτομα ($n=18$). Σε 12 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν μια εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης μία ώρα πριν από τη χημειοθεραπεία, η C_{max} ήταν $0,93 \pm 0,34$ ng/ml και ο T_{max} ήταν $5,1 \pm 5,9$ ώρες. Η AUC ήταν 30% υψηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο από ό,τι σε υγιή άτομα. Ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρέασε τη C_{max} και την AUC της από στόματος παλονοσετρόνης.

Κατανομή

Νετουπιτάντη

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης των 300 mg σε ασθενείς με καρκίνο, η διάθεση της νετουπιτάντης χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εκτιμώμενη διάμεση συστηματική κάθαρση 20,5 l/h και μεγάλο όγκο κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα (486 l). Η δέσμευση της νετουπιτάντης και των δύο κύριων μεταβολιτών της M1 και M3 με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι > 99% σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 1 500 ng/ml. Ο τρίτος κύριος μεταβολίτης, M2, δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά > 97%.

Φοσνετουπιτάντη

Ο μέσος \pm SD όγκος κατανομής (V_z) της φοσνετουπιτάντης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς ήταν 124 ± 76 l και 296 ± 535 l, αντίστοιχα. Η δέσμευση της φοσνετουπιτάντης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 92% στο 1 micromolar και 95% στα 10 micromolar. Το ελεύθερο κλάσμα κυμαινόταν από 5 έως 8%.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη έχει όγκο κατανομής περίπου $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Περίπου το 62% της παλονοσετρόνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Νετουπιτάντη

Τρεις μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε από στόματος δόσεις νετουπιτάντης των 30 mg και άνω (το απομεθυλωμένο παράγωγο, M1, το N-οξείδιο παράγωγο, M2, το OH-μεθύλιο παράγωγο, M3). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP2D6 και CYP2C9 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της νετουπιτάντης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης των 300 mg νετουπιτάντης, η μέση τιμή νετουπιτάντης στο πλάσμα/αναλογιών ραδιενέργειας στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,13 έως 0,49 για χρονικό διάστημα 96 ωρών μετά τη δόση. Οι αναλογίες ήταν χρονοεξαρτώμενες με τιμές μειούμενες σταδιακά πέραν των 24 ωρών μετά τη δόση, υποδεικνύοντας ότι η νετουπιτάντη μεταβολίζεται ταχέως. Η μέση C_{max} ήταν περίπου 11%, 47% και 16% της μητρικής ένωσης για τον M1, M2 και M3, αντίστοιχα. Ο M2 είχε τη χαμηλότερη AUC σε σχέση με τη μητρική ένωση (14%), ενώ η AUC των M1 και M3 ήταν περίπου 29% και 33% της μητρικής ένωσης, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε ότι οι μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν φαρμακολογικά ενεργοί σε ένα φαρμακοδυναμικό μοντέλο σε ζώα, όπου ο M3 ήταν πιο ισχυρός και ο M2 ο λιγότερο ενεργός.

Φοσνετουπιτάντη

Η φοσνετουπιτάντη μετατρέπεται ταχέως σε νετουπιτάντη *in vivo* μέσω μεταβολικής υδρόλυσης. Σε ασθενείς που λάμβαναν Akynzeo 235 mg/0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ενδοφλεβίως, η έκθεση στη νετουπιτάντη ήταν 17 φορές υψηλότερη από την

έκθεση στη φοσνετουπιτάντη, όπως προσδιορίστηκε από τον λόγο των AUC τους. Οι μεταβολίτες M1, M2 και M3 της νετουπιτάντης παράχθηκαν ταχέως από την αποδεσμευμένη νετουπιτάντη. Στους ασθενείς, οι εκθέσεις στους μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν 32%, 21% και 28% της έκθεσης στη νετουπιτάντη, όπως προσδιορίστηκε από τον λόγο των AUC τους. Ο διάμεσος t_{max} για τους μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν 12, 2 και 12 ώρες, αντίστοιχα.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από πολλαπλές οδούς με περίπου το 50% να μεταβολίζεται για το σχηματισμό δύο κύριων μεταβολιτών: N-οξειδίου της παλονοσετρόνης και 6-S-υδροξυ-παλονοσετρόνη. Αυτοί οι μεταβολίτες έχουν καθένα λιγότερο από το 1% της δραστηριότητας ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT₃ της παλονοσετρόνης. Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP2D6 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP3A4 και CYP1A2 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δε διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων του CYP2D6.

Αποβολή

Νετουπιτάντη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo, η νετουπιτάντη αποβάλλεται από το σώμα με ένα πολυ-εκθετικό τρόπο, με φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 88 ωρών σε ασθενείς με καρκίνο. Η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό απέκκρισης για τις ενώσεις που σχετίζονται με τη νετουπιτάντη. Το μέσο κλάσμα της από στόματος δόσης νετουπιτάντης που απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα είναι μικρότερο του 1%. Συνολικά, 3,95% και 70,7% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα.

Περίπου το ήμισυ της ραδιενέργειας που χορηγήθηκε από το στόμα ως [14C]-νετουπιτάντη ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα εντός 120 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η αποβολή μέσω αμφοτέρων των οδών εκτιμήθηκε ότι ολοκληρώνεται μέχρι την Ημέρα 29-30 μετά τη δόση.

Φοσνετουπιτάντη

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του Akynzeo 235 mg / 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, οι συγκεντρώσεις της φοσνετουπιτάντης στο πλάσμα μειώθηκαν σύμφωνα με ένα διεκθετικό προφίλ. Τριάντα λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης, η μέση συγκέντρωση της φοσνετουπιτάντης στο πλάσμα ήταν μικρότερη από το 1% της C_{max}.

Παλονοσετρόνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης του 0,75 mg [14C]-παλονοσετρόνης σε έξι υγιή άτομα, το 85% έως 93% της συνολικής ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα, και το 5% έως 8% απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης παλονοσετρόνης που απεκκρίθηκε στα ούρα αντιπροσώπευε περίπου το 40% της χορηγούμενης δόσης. Σε υγιή άτομα που έλαβαν καψάκια παλονοσετρόνης 0,5 mg, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της παλονοσετρόνης ήταν 37 ± 12 ώρες (μέση τιμή \pm SD), και σε ασθενείς με καρκίνο ο $t_{1/2}$ ήταν 48 ± 19 ώρες. Μετά από εφάπαξ δόση περίπου 0,75 mg ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης, η συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε υγιή άτομα ήταν 160 ± 35 ml/h/kg (μέση τιμή \pm SD) και η νεφρική κάθαρση ήταν $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και η συνολική έκθεση σε νετουπιτάντη αυξήθηκαν σε ασθενείς με ήπια (n=8), μέτρια (n=8) και σοβαρή (n=2) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα, αν και υπήρξε έντονη ατομική μεταβλητότητα τόσο στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία όσο και στα υγιή άτομα. Η έκθεση σε νετουπιτάντη (C_{max}, AUC_{0-t} και AUC_{0-∞}) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα ήταν 11%, 28% και 19% υψηλότερη σε άτομα με ήπια και 70%, 88% και 143% υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της

δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≥ 9).

Παλονοσετρόνη

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής και η μέση συστηματική έκθεση σε παλονοσετρόνη είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της νετουπιτάντης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Στη δοκιμή ADME, λιγότερο από το 5% του συνολικού υλικού που σχετίζεται με τη νετουπιτάντη απεκκρίθηκε στα ούρα και λιγότερο από το 1% της δόσης της νετουπιτάντης απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα και, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε συσσώρευση νετουπιτάντης ή μεταβολιτών μετά από εφάπαξ δόση θα ήταν αμελητέα. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νετουπιτάντης και των δεικτών της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Παλονοσετρόνη

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) είχαν επίσης μειωμένη κάθαρση παλονοσετρόνης, αλλά αυτή η μείωση δε θα οδηγούσε σε σημαντική αλλαγή στην έκθεση της παλονοσετρόνης.

Ως εκ τούτου, το Akynzeo μπορεί να χορηγηθεί χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ούτε η νετουπιτάντη ούτε η παλονοσετρόνη έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παλονοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Η εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σχετίστηκε με την παλονοσετρόνη μετά από μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων διάρκειας ενός μήνα σε αρουραίους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6). Η παλονοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιόγος. Υψηλές δόσεις παλονοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 15 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυροειδή, την υπόφυση, το πάγκρεας, το μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δε θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

Νετουπιτάντη και συνδυασμός με παλονοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες με βάση τη φαρμακολογική ασφάλεια και την τοξικότητα εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (αφρώδη μακροφάγα) με τη χορήγηση νετουπιτάντης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε αρουραίους και σκύλους. Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες ή μερικώς αναστρέψιμες μετά την περίοδο ανάρρωσης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη και οι μεταβολίτες της, και ο συνδυασμός με παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη νετουπιτάντη δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών θέσης των άκρων και των ποδιών, ενωμένων στερνιδίων και αγενεσίας των επικουρικών λοβών πνεύμονα μετά από ημερήσια χορήγηση νετουπιτάντης σε κουνέλια σε δόση 10 mg/kg/ημέρα και υψηλότερες κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Σε μια βασική μελέτη εύρεσης του δοσολογικού εύρους σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν λυκόστομα, μικροφθalmία και αφακία σε τέσσερα έμβρυα από μία γέννα στην ομάδα των 30 mg/kg/ημέρα. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δε διατίθενται δεδομένα από μελέτες σε ζώα με τη νετουπιτάντη σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα και τη γαλουχία. Η νετουπιτάντη δεν είναι μεταλλαξιόγόνος.

Φοσνετουπιτάντη

Καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση φοσνετουπιτάντης σε αρουραίους (σε 3 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας) κατά την περίοδο της οργανογένεσης προκάλεσε καθυστερημένη οστεοποίηση του ηβικού οστού. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος με την καθημερινή χορήγηση φοσνετουπιτάντης έως και 13 mg/kg σε αρουραίους (2 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας). Λόγω των περιορισμένων δεδομένων για τη συστηματική έκθεση στη φοσνετουπιτάντη σε κυοφορούντες αρουραίους, δεν είναι δυνατόν να παρασχεθεί μια βασισόμενη στην AUC σύγκριση της έκθεσης στη φοσνετουπιτάντη σε αρουραίους και ανθρώπους. Παρατηρήθηκε αύξηση των απορροφήσεων με την καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση φοσνετουπιτάντης σε δόση 6 mg/kg/ημέρα και υψηλότερη στα κουνέλια (9 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη φοσνετουπιτάντη και 0,4 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας) κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα κουνέλια στα 3 mg/kg/ημέρα (5,4 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη φοσνετουπιτάντη και 0,4 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας). Η καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση φοσνετουπιτάντης 39 mg/kg σε αρουραίους (3 φορές την AUC για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας) κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης έως τη γαλουχία οδήγησε σε χαμηλότερο σωματικό βάρος των απογόνων κατά τον τοκετό έως και την ωρίμανση, και σε καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός, άνοιγμα οφθαλμών και διαχωρισμός της ακροποσθίας). Αυτές οι επιδράσεις συσχετίστηκαν με τοξικότητα στη μητέρα (μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους και κατανάλωση τροφής). Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στους απογόνους ή τις μητέρες στα 13 mg/kg/ημέρα (2 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας).

Συνδυασμός φοσνετουπιτάντης–παλονοσετρόνης

Ενδοφλέβια και ενδοαρτηριακή χορήγηση σε κουνέλια: για τα κλινικά σημεία παρατηρήθηκε πολύ ελαφρύ έως ήπιο ερύθημα. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές κατά τη μικροσκοπική εξέταση.

Παραφλεβική χορήγηση (μη προβλεπόμενη κλινική οδός/λανθασμένη εφαρμογή) σε κουνέλια: για τα κλινικά σημεία παρατηρήθηκε πολύ ελαφρύ έως ήπιο ερύθημα και πολύ ελαφρύ οίδημα. Από τη μικροσκοπική εξέταση αναφέρθηκε χρόνια φλεγμονή (από ήπια έως μέτρια), επιδερμική υπερπλασία (από ελάχιστη έως ήπια) του χορίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (E386)
Νατρίου υδροξείδιο (E524) (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (E507) (1 M για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Το Akynzeo κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μη συμβατό με οποιαδήποτε διαλύματα περιέχουν δισθενή κατιόντα (π.χ. Ca^{2+} , Mg^{2+}), συμπεριλαμβανομένων του διαλύματος Hartman και του διαλύματος Ringer με γαλακτικό νάτριο.

Το Akynzeo κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα ή αναμειγμένο με άλλες ουσίες, πρόσθετα ή φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ενδοφλεβίως, εκτός εάν έχει καταδειχθεί συμβατότητα. Εάν χρησιμοποιείται η ίδια ενδοφλέβια γραμμή για διαδοχική έγχυση διάφορων φαρμακευτικών προϊόντων, η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται πριν και μετά την έγχυση του Akynzeo με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

Φυλάσσετε το ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Το προϊόν πρέπει να αραιώνεται αμέσως μετά την ανασύσταση. Έχει καταδειχθεί χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση, μετά την ανασύσταση και την αραιώση, για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια μίας δόσης 50 ml από ύαλο με ελαστικό πώμα εισχώρησης 20 mm και αλουμινένια σφράγιση πώματος 20 mm.
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Akynzeo πρέπει να ανασυσταθεί και έπειτα να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

Προετοιμασία του Akynzeo

Βήμα 1	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, εγχύστε 20 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσα στο φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι ο διαλύτης προστίθεται στο φιαλίδιο κατά μήκος του τοιχώματος του φιαλιδίου και όχι με πίδακα, ώστε να αποφευχθεί ο αφρισμός. Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο για 3 λεπτά. Η κόνις θα πρέπει να έχει διαλυθεί πριν το διάλυμα αραιωθεί στον σάκο έγχυσης.
Βήμα 2	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, προετοιμάστε ένα φιαλίδιο ή σάκο έγχυσης γεμισμένο με 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
Βήμα 3	Η αραιώση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση (σύμφωνα με το βήμα 1). Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αναρροφήστε ολόκληρο τον όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο AKYNZEO και μεταφέρετέ τον στο φιαλίδιο ή τον σάκο έγχυσης που περιέχει 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να προκύψει συνολικός όγκος 50 ml.
Βήμα 4	Αναστρέψτε απαλά το φιαλίδιο ή τον σάκο μέχρι το περιεχόμενο να διαλυθεί πλήρως.
Βήμα 5	Πριν από τη χορήγηση, επιθεωρήστε το τελικό αραιωμένο διάλυμα για τυχόν σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Απορρίψτε το φιαλίδιο ή τον σάκο εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και χρωματική αλλοίωση.

Το Akynzeo δεν πρέπει να ανασυσταθεί ούτε να αναμειχθεί με διαλύματα για τα οποία δεν έχει τεκμηριωθεί η φυσική και χημική συμβατότητα (βλ. παράγραφο 6.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akynzeo 235 mg/0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης (ως χλωριούχου φοσνετουπιτάντης υδροχλωρικής), που αντιστοιχεί σε 197,5 mg νετουπιτάντης και 0,25 mg παλonoσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος περιέχει 11,75 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 9,87 mg νετουπιτάντης και 0,0125 mg παλonoσετρόνης.

Μετά την αραιώση 1 ml διαλύματος περιέχει 4,7 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 3,95 mg νετουπιτάντης και 0,005 mg παλonoσετρόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 24,4 mg νατρίου.

Εάν αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το τελικό διάλυμα θα περιέχει περίπου 202 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διάφανο, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Akynzeo ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την:

- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στη σισπλατίνη.
- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 235 mg/0,25 mg (το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου πυκνού διαλύματος, αραιωμένο) χορηγούμενη ως έγχυση επί διάστημα 30 λεπτών, η οποία θα ξεκινά περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Στο τέλος της έγχυσης, η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλένεται με το ίδιο διάλυμα-φορέα για να διασφαλίσετε την πλήρη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η συνιστώμενη από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχωρηγείται με συνδυασμό φοσνετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλonoσετρόνης (βλ. παράγραφο 4.5 και πρόγραμμα χορήγησης των κλινικών μελετών στην παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το φαρμακευτικό αυτό προϊόν αυτό χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, λόγω της μακράς ημίσειας ζωής των δραστικών ουσιών και της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική απέκκριση για τη νετουπιτάντη είναι αμελητέα. Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης ή της νετουπιτάντης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση και δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του συνδυασμού φοσνετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5-8). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh \geq 9). Καθώς η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη έκθεση σε νετουπιτάντη, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Akynzeo σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Η ενδοφλέβια χορήγηση πραγματοποιείται κατά προτίμηση μέσω ρέουσας ενδοφλέβιας έγχυσης επί διαστήματος 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δυσκοιλιότητα

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει τον χρόνο διάβασης στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που προσομοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Μια μελέτη ΗΚΓ/τος διεξήχθη σε ενήλικους αρσενικούς και θηλυκούς υγιείς εθελοντές με από στόματος νετουπιτάντη είτε 200 mg είτε 600 mg χορηγούμενα σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη 0,5 mg ή 1,5 mg, αντιστοίχως. Η μελέτη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις παραμέτρους του ΗΚΓ/τος: η μεγαλύτερη εκτίμηση σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου διαστήματος QTc ήταν 7,0 ms (μονόπλευρο ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% 8,8 ms), που παρατηρήθηκε 16 ώρες μετά από τη χορήγηση των υπερθεραπευτικών δόσεων (600 mg νετουπιτάντης και 1,5 mg παλονοσετρόνης). Το ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% των εκτιμήσεων σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου QTcI ήταν συνεχώς εντός 10 ms σε όλα τα χρονικά σημεία για 2 ημέρες μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Ωστόσο, δεδομένου ότι ο συνδυασμός νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης περιέχει έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ υποδοχέων, θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη συγχρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το διάστημα QT ή σε ασθενείς που έχουν ή που είναι πιθανό να αναπτύξουν παράταση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμία, διαταραχές αγωγιμότητας και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δε σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου μετά από χημειοθεραπεία.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4 και με μικρό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.5).

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι υποστρώματα για το CYP3A4

Η νετουπιτάντη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει την έκθεση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4, π.χ. ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.5). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένη τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης. Επιπλέον, η νετουπιτάντη μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρειάζονται ενεργοποίηση από το μεταβολισμό του CYP3A4.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 24,4 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 1,22% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Εάν αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το τελικό διάλυμα θα περιέχει περίπου 202 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με 10,1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, η φοσνετουπιτάντη μετατρέπεται ταχέως σε νετουπιτάντη. Μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιας φοσνετουπιτάντης, είναι πιθανό να παρουσιαστούν αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με δραστικές ουσίες που αλληλεπιδρούν με την από στόματος νετουπιτάντη. Οι ακόλουθες πληροφορίες προήλθαν από μελέτες που διεξήχθησαν με από στόματος νετουπιτάντη και μελέτες που διεξήχθησαν με ενδοφλέβια φοσνετουπιτάντη.

Σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4 με οριακή νεφρική απέκκριση. Σε μια δόση των 300 mg σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα του CYP3A4. Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω τόσο της νεφρικής απέκκρισης όσο και των μεταβολικών οδών, με τις τελευταίες να μεσολαμβάνονται από πολλαπλά ένζυμα του CYP. Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ή επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αλληλεπίδραση μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης.

Αλληλεπίδραση με υποστρώματα του CYP3A4

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης 300 mg νετουπιτάντης ή εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 235 mg φοσνετουπιτάντης με σχήμα δεξαμεθαζόνης (20 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 8 mg δις ημερησίως από την Ημέρα 2 έως την Ημέρα 4) αύξησε σημαντικά την έκθεση σε δεξαμεθαζόνη με χρονο- και δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η AUC_{84-∞} (Ημέρα 4) της δεξαμεθαζόνης αυξήθηκε 2,4 φορές, με τη συγχορήγηση 300 mg νετουπιτάντης ή 235 mg φοσνετουπιτάντης. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης παρέμενε αμετάβλητο όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Ως εκ τούτου, η από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχορηγείται με συνδυασμό φοσνετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (ντοσεταξέλη, ετοποσίδη, κυκλοφωσφαμίδη)

Η έκθεση σε ντοσεταξέλη και ετοποσίδη αυξήθηκε 37% και 21%, αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκαν με καπάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης. Δεν παρατηρήθηκε συνεπής επίδραση με την κυκλοφωσφαμίδη μετά τη συγχορήγηση με νετουπιτάντη.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Τα καπάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης, όταν χορηγήθηκαν με εφάπαξ από στόματος δόση των 60 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 300 μg λεβονοργεστρέλης δεν είχαν σημαντική επίδραση στην AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και αύξησαν την AUC της λεβονοργεστρέλης κατά 1,4 φορές. Δεν είναι πιθανές κλινικές επιδράσεις στην αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης. Δεν

παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης.

Ερυθρομυκίνη και μιδαζολάμη

Η έκθεση σε ερυθρομυκίνη και μιδαζολάμη αυξήθηκε περίπου 1,3 και 2,4 φορές, αντίστοιχα, όταν καθεμία συγχωρήθηκε με νετουπιτάντη χορηγούμενη από στόματος. Αυτές οι επιδράσεις δε θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης δεν επηρεάστηκε από τη συγχωρήγηση είτε μιδαζολάμης είτε ερυθρομυκίνης. Οι δυνητικές επιδράσεις των αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μιδαζολάμης ή άλλων βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (αλπραζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη συγχωρήγηση αυτών των δραστικών ουσιών με τον συνδυασμό νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης.

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από συγχωρήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη, και SNRIs, όπως βενλαφαζίνη ή ντουλοξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Akynzeo

Η νετουπιτάντη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα και με μικρό θεραπευτικό εύρος, οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη και κινιδίνη.

Επίδραση της κετοконаζόλης και της ριφαμπικίνης

Η χορήγηση του αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, με καπάκια νετουπιτάντης/παλονοσετρόνης χορηγούμενα από στόματος αύξησε την AUC της νετουπιτάντης 1,8 φορές και τη C_{max} 1,3 φορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Akynzeo. Η συγχωρήγηση με κετοконаζόλη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης.

Η χορήγηση του επαγωγέα του CYP3A4, ριφαμπικίνη, μόνο με Akynzeo χορηγούμενο από στόματος μείωσε την AUC της νετουπιτάντης 5,2 φορές και τη C_{max} 2,6 φορές. Η συγχωρήγηση της ριφαμπικίνης δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Πρόσθετες αλληλεπιδράσεις

Η φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσει με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα της P-gr. Η νετουπιτάντη δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-gr. Όταν η νετουπιτάντη χορηγήθηκε κατά την Ημέρα 8 ενός σχήματος διγοξίνης διάρκειας 12 ημερών, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης.

Η αναστολή του μεταφορέα εκροής, Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP) από τη φοσνετουπιτάντη, τη νετουπιτάντη και τους μεταβολίτες της δεν είναι πιθανή και, σε περίπτωση που συμβεί, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η φοσνετουπιτάντη αναστέλλει το UGT2B7/UGT2B15 και η νετουπιτάντη αναστέλλει το UGT2B7, το μέγεθος της εν λόγω επίδρασης στο κλινικό περιβάλλον δεν είναι τεκμηριωμένο. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη και η φοσνετουπιτάντη

συνδυάζονται με ένα από στόματος υπόστρωμα αυτού του ενζύμου (π.χ. ζιδοβουδίνη, βαλπροϊκό οξύ, μορφίνη).

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη αναστέλλει το μεταφορέα εκροής BCRP. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι τεκμηριωμένη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η νετουπιτάντη είναι ένας αναστολέας της P-gp. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η νετουπιτάντη δεν επηρεάζει την έκθεση της διγοξίνης, ένα υπόστρωμα της P-gp, ενώ αυξάνει τη C_{max} της κατά 1,09 φορές [90%CI 0,9-1,31]. Δεν αποκλείεται αυτή η επίδραση να είναι ενδεχομένως πιο έντονη, και στη συνέχεια κλινικά σημαντική, σε ασθενείς με καρκίνο, ιδίως εκείνους που έχουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη συνδυάζεται με διγοξίνη ή με άλλα υποστρώματα της P-gp, όπως δαβιγατράνη ή κολχικίνη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Το Akynzeo περιέχει έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ υποδοχέων, την παλονοσετρόνη, που μπορεί να αυξήσει την παράταση του διαστήματος QT. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά και όχι περιοριστικά, των ακόλουθων: λεβοφλοξασίνη, αμιτριπτυλίνη, αλφουζοσίνη, αζιθρομυκίνη, τριοξειδίο του αρσενικού (βλ. παράγραφο 4.4). Επίσης, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση της συγχορήγησης της φοσνετουπιτάντης/παλονοσετρόνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν την υποκαλιαιμία, όπως αμικιλιλίνη, σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φουροσεμίδη, θειαζίδες, ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν τη βραδυκαρδία, όπως β-αναστολείς, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, δακτυλίτιδα και αντιαρρυθμικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να είναι ή να μείνουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες πριν από τη θεραπεία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως ένα μήνα μετά τη θεραπεία με το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Κύηση

Φοσνετουπιτάντη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φοσνετουπιτάντης ή νετουπιτάντης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων σημείων τερατογένεσης σε κουνέλια χωρίς περιθώριο ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Παλονοσετρόνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλονοσετρόνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα από την παλονοσετρόνη στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Akynzeo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η παλονοσετρόνη ή η νετουπιτάντη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Akynzeo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Φοσνετουπιάντη

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

Παλονοσετρόνη

Παρατηρήθηκε εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σε μελέτη σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Akynzeo έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Akynzeo ήταν κεφαλαλγία (3,6%), δυσκοιλιότητα (3,0%) και κόπωση (1,2%). Καμία από αυτές δεν ήταν σοβαρή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>			Κυστίτιδα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		Ουδετεροπενία	Λευκοπενία
		Λευκοκυττάρωση	Λεμφοκυττάρωση
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		Αϋπνία	Οξεία ψύχωση
			Μεταβολή της διάθεσης
			Διαταραχή ύπνου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπαισθησία
			Υπνηλία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			Επιπεφυκίτιδα
			Θαμπή όραση
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		Ίλιγγος	Εμβοές
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού	Αρρυθμία
		Καρδιομυοπάθεια	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού
		Διαταραχή αγωγιμότητας	Σκελικός αποκλεισμός αριστερός
		Ταχυκαρδία	Σκελικός αποκλεισμός δεξιός
			Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
			Ισχαιμία του μυοκαρδίου
			Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		Υπέρταση	Έξαψη
			Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		Λόξυγκας	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Δυσκοιλιότητα	Διάταση της κοιλίας	Ξηροστομία
		Κοιλιακό άλγος	Δυσφαγία
		Διάρροια	Ερυγή
		Δυσπεψία	Αιμορροΐδες
		Μετεωρισμός	Επίχρισμα γλώσσας
		Ναυτία	Έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		Αλωπεκία	Ερύθημα
		Κνίδωση	Κνησμός
			Εξάνθημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			Οσφυαλγία
			Πόνος στα άκρα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση	Αίσθημα θερμότητας
			Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
			Μη φυσιολογική γεύση του προϊόντος
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης αίματος
		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης MB αίματος
		Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Αυξημένη ουρία αίματος
			Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση
			Ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογικό διάστημα ST-T
			Αυξημένη μυοσφαιρίνη αίματος
			Αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων
			Αυξημένη τροπονίνη

Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία υποδεικνύουν ότι το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νετουπιτάντη:

Δεν αποδίδονται συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη νετουπιτάντη, το νέο συστατικό του σταθερού συνδυασμού.

Παλονοσετρόνη:

Σε σχέση με τη χορήγηση 0,75 mg παλονοσετρόνης, έχουν αναφερθεί περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί οίδημα του οφθαλμού, δύσπνοια και μυαλγία ως ανεπιθύμητες ενέργειες με από στόματος παλονοσετρόνη αλλά δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του συνδυασμού νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετρόνης. Όλες αυτές οι αντιδράσεις ήταν όχι συχνές.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλαξίας, αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και καταπληξίας από τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, κνησμό, αγγειοοίδημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα σύσφιξης στον λαιμό, αίσθημα σύσφιξης στον θώρακα, δύσπνοια, απώλεια συνείδησης.

Με τη μονοθεραπεία με παλονοσετρόνη αναφέρθηκαν περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν τρόμο, διέγερση, εφίδρωση, μυοκλονικές κινήσεις, υπέρτονια και πυρετό.

Το προφίλ ασφάλειας του Akynzeo 235 mg/0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με το Akynzeo 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Βάσει της εμπειρίας με υγιή άτομα που εκτέθηκαν στην από στόματος νετουπιτάντη 600 mg σε συνδυασμό με παλονοσετρόνη 1,50 mg, τα δυνητικά οξέα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι κεφαλαλγία, ζάλη, δυσκοιλιότητα, άγχος, αίσθημα παλμών, ευφορική συναισθηματική διάθεση και πόνος στα κάτω άκρα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να εφαρμοστεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης, ο επαγόμενος από φαρμακευτικό προϊόν έμετος μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής της παλονοσετρόνης και της νετουπιτάντης, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά και κατά της ναυτίας, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5-HT₃), κωδικός ATC: A04AA55

Μηχανισμός δράσης

Η νετουπιτάντη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ανθρώπινης ουσίας P/νευροκινίνης 1 (NK₁).

Η φοσνετουπιτάντη είναι το προφάρμακο της νετουπιτάντης και, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, μετατρέπεται ταχέως σε νετουπιτάντη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η παλονοσετρόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₃, με δέσμευση ισχυρής συγγένειας για αυτούς τους υποδοχείς και μικρή ή καμία συγγένεια για άλλους υποδοχείς. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες προκαλούν ναυτία και έμετο, διεγείροντας την απελευθέρωση της σεροτονίνης από τα εντεροχρωμόφιλα κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η σεροτονίνη, στη συνέχεια, ενεργοποιεί τους υποδοχείς 5-HT₃ που βρίσκονται στο προσαγωγό πνευμονογαστρικό νεύρο για να ξεκινήσει το αντανακλαστικό του εμέτου.

Ο καθυστερημένος έμετος έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση των υποδοχέων της νευροκινίνης 1 (NK₁) της οικογένειας ταχυκινίνης (ευρέως κατανομημένοι στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα) από την ουσία P. Όπως καταδεικνύεται σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, η νετουπιτάντη αναστέλλει τις ανταποκρίσεις που μεσολαβούνται από την ουσία P.

Αποδείχθηκε ότι η νετουπιτάντη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με κατάληψη υποδοχέων της NK₁ της τάξης του 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% και 76,0% στο ραβδωτό σώμα στις 6, 24, 48, 72 και 96 ώρες, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση 300 mg νετουπιτάντης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η από στόματος χορήγηση του Akynzeo σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την οξεία και καθυστερημένη φάση της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε δύο ξεχωριστές βασικές μελέτες.

Μελέτη ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας (HEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη 694 ασθενών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ δόσεων από στόματος νετουπιτάντης σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη συγκρίθηκε με εφάπαξ από στόματος δόση παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ένα σχήμα χημειοθεραπείας που περιελάμβανε σισπλατίνη (διάμεση δόση=75 mg/m²). Η αποτελεσματικότητα του Akynzeo αξιολογήθηκε σε 135 ασθενείς που λάμβαναν εφάπαξ από στόματος δόση (300 mg νετουπιτάντης και 0,5 mg παλονοσετρόνης) και 136 ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με από στόματος παλονοσετρόνη του 0,5 mg.

Τα θεραπευτικά σχήματα για το Akynzeo και τα σκέλη του 0,5 mg παλονοσετρόνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 παρακάτω.

Πίνακας 2: Από στόματος αντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη HEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 4
Akynzeo	Akynzeo (300 mg νετουπιτάντης + 0,5 mg παλονοσετρόνης) 12 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης μία φορά την ημέρα
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) (ορίζεται ως απουσία επεισοδίων εμέτου, απουσία φαρμάκου διάσωσης) εντός 120 ωρών (συνολική φάση) μετά την έναρξη της χορήγησης ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία σισπλατίνης ανά ομάδα θεραπείας και φάση

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση Συνολική φάση [§]	89,6	76,5	0,004
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [†]	98,5	89,7	0,007
Καθυστερημένη φάση [†]	90,4	80,1	0,018
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	98,5	89,7	0,007
Καθυστερημένη φάση	91,9	80,1	0,006

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Συνολική φάση	91,1	76,5	0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	98,5	93,4	0,050
Καθυστερημένη φάση	90,4	80,9	0,004
Συνολική φάση	89,6	79,4	0,021

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

Μελέτη μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας (MEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, μελέτη ανωτερότητας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ από στόματος δόσης του Akynzeo συγκρίθηκε με μια εφάπαξ από στόματος δόση 0,5 mg παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που είχε προγραμματιστεί να λάβουν τον πρώτο κύκλο ενός σχήματος ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης για τη θεραπεία συμπαγούς κακοήθους όγκου. Κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ανθρακυκλίνη-κυκλοφωσφαμίδα θεωρήθηκαν μέτρια εμετογόνα. Πρόσφατες οδηγίες έχουν ενημερώσει αυτά τα σχήματα σε ισχυρά εμετογόνα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης.

Πίνακας 4: Από στόματος αντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη MEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 3
Akynzeo	Akynzeo (300 mg νετουπιάντης + 0,5 mg παλονοσετρόνης) 12 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας

Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου 1, οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συμμετάσχουν σε μια επέκταση πολλαπλών κύκλων, όπου λάμβαναν την ίδια θεραπεία όπως καθορίστηκε στον κύκλο 1. Δεν υπήρχε προκαθορισμένο όριο για τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων διαδοχικών κύκλων για οποιονδήποτε ασθενή. Συνολικά, 1 450 ασθενείς (Akynzeo n=725, παλονοσετρόνη n=725) έλαβαν το φάρμακο της μελέτης. Από αυτούς, 1 438 ασθενείς (98,8%) ολοκλήρωσαν τον κύκλο 1 και 1 286 ασθενείς (88,4%) συνέχισαν τη θεραπεία στην επέκταση πολλαπλών κύκλων. Συνολικά, 907 ασθενείς (62,3%) ολοκλήρωσαν την επέκταση πολλαπλών κύκλων μέχρι ένα μέγιστο οκτώ κύκλων θεραπείας.

Συνολικά, 724 ασθενείς (99,9%) έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία είτε με δοξορουβικίνη (68,0%) είτε με επιρουβικίνη (32,0%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό CR στην καθυστερημένη φάση, 25-120 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5: Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης ανά ομάδα θεραπείας και φάση – κύκλος 1

	Akynzeo N=724 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=725 %	p-τιμή*
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση			
Καθυστερημένη φάση [†]	76,9	69,5	0,001
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [‡]	88,4	85,0	0,047
Συνολική φάση [§]	74,3	66,6	0,001
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	90,9	87,3	0,025
Καθυστερημένη φάση	81,8	75,6	0,004
Συνολική φάση	79,8	72,1	<0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	87,3	87,9	Μη σημαντική
Καθυστερημένη φάση	76,9	71,3	0,014
Συνολική φάση	74,6	69,1	0,020

* p-τιμή από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, στρωματοποιημένη ανά ηλικιακή κατηγορία και περιοχή.

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

Οι ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση Πολλαπλών Κύκλων για έως και 7 πρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η αντιεμετική δράση του Akynzeo διατηρήθηκε σε όλους τους επαναλαμβανόμενους κύκλους για εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν σε καθέναν από τους πολλαπλούς κύκλους.

Η επίπτωση της ναυτίας και του εμέτου στην καθημερινή ζωή των ασθενών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη λειτουργικής διαβίωσης-έμετος (FLIE). Το ποσοστό των ασθενών με συνολικά απουσία επίπτωσης στην καθημερινή ζωή ήταν 6,3% υψηλότερο (p τιμή=0,005) στην ομάδα του Akynzeo (78,5%) από ό,τι στην ομάδα παλονοσετρόνης (72,1%).

Μελέτη ασφάλειας πολλαπλών κύκλων σε ασθενείς που έλαβαν είτε Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία είτε Μέτρια Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

Σε μια ξεχωριστή μελέτη, συνολικά 413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρχικούς και επαναλαμβανόμενους κύκλους χημειοθεραπείας (συμπεριλαμβανομένων σχημάτων καρβοπλατίνης, σισπλατίνης, οξαλιπλατίνης και δοξορουβικίνης), τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Akynzeo (n=309) είτε απρεπιτάντη και παλονοσετρόνη (n=104). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των κύκλων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Akynzeo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που οφείλονται στη χημειοθεραπεία, σύμφωνα με την απόφαση βάσει του ΠΠΕ, στην εγκεκριμένη ένδειξη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Νετουπιτάντη

Δε διατίθενται δεδομένα απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της νετουπιτάντης σε ανθρώπους. Με βάση τα δεδομένα από δύο μελέτες με ενδοφλέβια νετουπιτάντη, η βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη από 60%.

Σε μελέτες εφάπαξ από στόματος δόσης, η νετουπιτάντη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μεταξύ 15 λεπτών και 3 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ακολούθησαν κινητική απορρόφησης πρώτης τάξης και η C_{max} επετεύχθη σε περίπου 5 ώρες. Υπήρξε μια υπερανολογική αύξηση των παραμέτρων της C_{max} και της AUC για δόσεις από 10 mg έως 300 mg. Σε 82 υγιή άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση των 300 mg νετουπιτάντης, η μέγιστη συγκέντρωση της νετουπιτάντης στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 486 ± 268 ng/ml (μέση τιμή \pm SD) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν 5,25 ώρες, η AUC ήταν $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/ml. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση, οι γυναίκες είχαν υψηλότερη έκθεση σε νετουπιτάντη σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπήρξε αύξηση 1,31 φορές της C_{max} , αύξηση 1,02 φορές της AUC και αύξηση 1,36 φορές του χρόνου ημίσειας ζωής.

Η $AUC_{0-\infty}$ και η C_{max} της νετουπιτάντης αυξήθηκαν κατά 1,1 φορές και 1,2 φορές, αντίστοιχα, μετά από ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά.

Φοσνετουπιτάντη

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo, χορηγούμενης ως έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρκίνο, η φοσνετουπιτάντη πέτυχε C_{max} στο τέλος της έγχυσης με φαινόμενο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής λιγότερο από 1 ώρα. Εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της έγχυσης, η συγκέντρωση της φοσνετουπιτάντης μειώθηκε σε λιγότερο από το 1% της C_{max} . Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά το Akynzeo 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια.

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητικές παράμετροι (μέση τιμή και CV%) μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε υγιείς εθελοντές (YE) και ασθενείς με καρκίνο

		Φοσνετουπιτάντη	Νετουπιτάντη	Παλονοσετρόνη ²
C_{max} (ng/ml)	YE	6.431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Ασθενείς	3.478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max} ¹ (ώρες)	YE	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Ασθενείς	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	YE	2.938 (12)	13.854 (21)	35 (33)
	Ασθενείς	1.401 (46)	15.588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (ώρες)	YE	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Ασθενείς	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ διάμεση τιμή (ελάχ.-μέγ.), ² IV δόση εφόδου σε YE

Η C_{max} και η AUC της φοσνετουπιτάντης ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς σε σχέση με τα υγιή άτομα, παρότι οι συστηματικές εκθέσεις στη νετουπιτάντη ήταν συγκρίσιμες.

Στα υγιή άτομα, υπήρξε δόσοαναλογική αύξηση στη συστηματική έκθεση στη φοσνετουπιτάντη με την αύξηση δόσης της φοσνετουπιτάντης από 17,6 σε 353 mg.

Παλονοσετρόνη

Μετά την από στόματος χορήγηση, η παλονοσετρόνη απορροφάται καλά με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της να φθάνει το 97%. Μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις με τη χρήση ρυθμιστικού διαλύματος, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της παλονοσετρόνης (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) ήταν ανάλογες της δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 3,0 έως 80 mcg/kg σε υγιή άτομα.

Σε 36 υγιή αρσενικά και θηλυκά άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (μέση τιμή \pm SD) και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν $5,1 \pm 1,7$ ώρες. Σε θηλυκά άτομα ($n=18$), η μέση AUC ήταν 35% υψηλότερη και η μέση C_{max} ήταν 26% υψηλότερη από ό,τι σε αρσενικά άτομα ($n=18$). Σε 12 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν μια εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης μία ώρα πριν από τη χημειοθεραπεία, η C_{max} ήταν $0,93 \pm 0,34$ ng/ml και ο T_{max} ήταν $5,1 \pm 5,9$ ώρες. Η AUC ήταν 30% υψηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο από ό,τι σε υγιή άτομα. Ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρέασε τη C_{max} και την AUC της από στόματος παλονοσετρόνης.

Κατανομή

Νετουπιτάντη

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης των 300 mg σε ασθενείς με καρκίνο, η διάθεση της νετουπιτάντης χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εκτιμώμενη διάμεση συστηματική κάθαρση 20,5 l/h και μεγάλο όγκο κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα (486 l). Η δέσμευση της νετουπιτάντης και των δύο κύριων μεταβολιτών της M1 και M3 με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι > 99% σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 1 500 ng/ml. Ο τρίτος κύριος μεταβολίτης, M2, δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά > 97%.

Φοσνετουπιτάντη

Ο μέσος \pm SD όγκος κατανομής (V_z) της φοσνετουπιτάντης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς ήταν 124 ± 76 l και 296 ± 535 l, αντίστοιχα. Η δέσμευση της φοσνετουπιτάντης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 92% στο 1 micromolar και 95% στα 10 micromolar. Το ελεύθερο κλάσμα κυμαινόταν από 5 έως 8%.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη έχει όγκο κατανομής περίπου $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Περίπου το 62% της παλονοσετρόνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Νετουπιτάντη

Τρεις μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε από στόματος δόσεις νετουπιτάντης των 30 mg και άνω (το απομεθυλωμένο παράγωγο, M1, το N-οξείδιο παράγωγο, M2, το OH-μεθύλιο παράγωγο, M3). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP2D6 και CYP2C9 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της νετουπιτάντης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης των 300 mg νετουπιτάντης, η μέση τιμή νετουπιτάντης στο πλάσμα/αναλογιών ραδιενέργειας στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,13 έως 0,49 για χρονικό διάστημα 96 ωρών μετά τη δόση. Οι αναλογίες ήταν χρονοεξαρτώμενες με τιμές μειούμενες σταδιακά πέραν των 24 ωρών μετά τη δόση, υποδεικνύοντας ότι η νετουπιτάντη μεταβολίζεται ταχέως. Η μέση C_{max} ήταν περίπου 11%, 47% και 16% της μητρικής ένωσης για τον M1, M2 και M3, αντίστοιχα. Ο M2 είχε τη χαμηλότερη AUC σε σχέση με τη μητρική ένωση (14%), ενώ η AUC των M1 και M3 ήταν περίπου 29% και 33% της μητρικής ένωσης, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε ότι οι μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν φαρμακολογικά ενεργοί σε ένα φαρμακοδυναμικό μοντέλο σε ζώα, όπου ο M3 ήταν πιο ισχυρός και ο M2 ο λιγότερο ενεργός.

Φοσνετουπιτάντη

Η φοσνετουπιτάντη μετατρέπεται ταχέως σε νετουπιτάντη *in vivo* μέσω μεταβολικής υδρόλυσης. Σε ασθενείς που λάμβαναν Akynzeo 235 mg/0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ενδοφλεβίως, η έκθεση στη νετουπιτάντη ήταν 17 φορές υψηλότερη από την έκθεση στη

φοσνετουπιτάντη, όπως προσδιορίστηκε από τον λόγο των AUC τους. Οι μεταβολίτες M1, M2 και M3 της νετουπιτάντης παράχθηκαν ταχέως από την αποδεσμευμένη νετουπιτάντη. Στους ασθενείς, οι εκθέσεις στους μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν 32%, 21% και 28% της έκθεσης στη νετουπιτάντη, όπως προσδιορίστηκε από τον λόγο των AUC τους. Ο διάμεσος t_{max} για τους μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν 12, 2 και 12 ώρες, αντίστοιχα.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από πολλαπλές οδούς με περίπου το 50% να μεταβολίζεται για το σχηματισμό δύο κύριων μεταβολιτών: N-οξειδίου της παλονοσετρόνης και 6-S-υδροξυ-παλονοσετρόνη. Αυτοί οι μεταβολίτες έχουν καθένα λιγότερο από το 1% της δραστηριότητας ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT₃ της παλονοσετρόνης. Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP2D6 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP3A4 και CYP1A2 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δε διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων του CYP2D6.

Αποβολή

Νετουπιτάντη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo, η νετουπιτάντη αποβάλλεται από το σώμα με ένα πολυ-εκθετικό τρόπο, με φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 88 ωρών σε ασθενείς με καρκίνο. Η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό απέκκρισης για τις ενώσεις που σχετίζονται με τη νετουπιτάντη. Το μέσο κλάσμα της από στόματος δόσης νετουπιτάντης που απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα είναι μικρότερο του 1%. Συνολικά, 3,95% και 70,7% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα.

Περίπου το ήμισυ της ραδιενέργειας που χορηγήθηκε από το στόμα ως [14C]-νετουπιτάντη ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα εντός 120 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η αποβολή μέσω αμφοτέρων των οδών εκτιμήθηκε ότι ολοκληρώνεται μέχρι την Ημέρα 29-30 μετά τη δόση.

Φοσνετουπιτάντη

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του Akynzeo 235 mg / 0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, οι συγκεντρώσεις της φοσνετουπιτάντης στο πλάσμα μειώθηκαν σύμφωνα με ένα διεκθετικό προφίλ. Τριάντα λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης, η μέση συγκέντρωση της φοσνετουπιτάντης στο πλάσμα ήταν μικρότερη από το 1% της C_{max}.

Παλονοσετρόνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης του 0,75 mg [14C]-παλονοσετρόνης σε έξι υγιή άτομα, το 85% έως 93% της συνολικής ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα, και το 5% έως 8% απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης παλονοσετρόνης που απεκκρίθηκε στα ούρα αντιπροσώπευε περίπου το 40% της χορηγούμενης δόσης. Σε υγιή άτομα που έλαβαν καψάκια παλονοσετρόνης 0,5 mg, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της παλονοσετρόνης ήταν 37 ± 12 ώρες (μέση τιμή \pm SD), και σε ασθενείς με καρκίνο ο $t_{1/2}$ ήταν 48 ± 19 ώρες. Μετά από εφάπαξ δόση περίπου 0,75 mg ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης, η συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε υγιή άτομα ήταν 160 ± 35 ml/h/kg (μέση τιμή \pm SD) και η νεφρική κάθαρση ήταν $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και η συνολική έκθεση σε νετουπιτάντη αυξήθηκαν σε ασθενείς με ήπια (n=8), μέτρια (n=8) και σοβαρή (n=2) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα, αν και υπήρξε έντονη ατομική μεταβλητότητα τόσο στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία όσο και στα υγιή άτομα. Η έκθεση σε νετουπιτάντη (C_{max}, AUC_{0-t} και AUC_{0-∞}) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα ήταν 11%, 28% και 19% υψηλότερη σε άτομα με ήπια και 70%, 88% και 143% υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της

δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≥ 9).

Παλονοσετρόνη

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής και η μέση συστηματική έκθεση σε παλονοσετρόνη είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της νετουπιτάντης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Στη δοκιμή ADME, λιγότερο από το 5% του συνολικού υλικού που σχετίζεται με τη νετουπιτάντη απεκκρίθηκε στα ούρα και λιγότερο από το 1% της δόσης της νετουπιτάντης απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα και, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε συσσώρευση νετουπιτάντης ή μεταβολιτών μετά από εφάπαξ δόση θα ήταν αμελητέα. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νετουπιτάντης και των δεικτών της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Παλονοσετρόνη

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) είχαν επίσης μειωμένη κάθαρση παλονοσετρόνης, αλλά αυτή η μείωση δε θα οδηγούσε σε σημαντική αλλαγή στην έκθεση της παλονοσετρόνης.

Ως εκ τούτου, το Akynzeo μπορεί να χορηγηθεί χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ούτε η νετουπιτάντη ούτε η παλονοσετρόνη έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παλονοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Η εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σχετίστηκε με την παλονοσετρόνη μετά από μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων διάρκειας ενός μήνα σε αρουραίους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε ζώα σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6). Η παλονοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιόγος. Υψηλές δόσεις παλονοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 15 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυροειδή, την υπόφυση, το πάγκρεας, το μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δε θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

Νετουπιτάντη και συνδυασμός με παλονοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες με βάση τη φαρμακολογική ασφάλεια και την τοξικότητα εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (αφρώδη μακροφάγα) με τη χορήγηση νετουπιτάντης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε αρουραίους και σκύλους. Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες ή μερικώς αναστρέψιμες μετά την περίοδο ανάρρωσης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη και οι μεταβολίτες της, και ο συνδυασμός με παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη νετουπιτάντη δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών θέσης των άκρων και των ποδιών, ενωμένων στερνιδίων και αγενεσίας των επικουρικών λοβών πνεύμονα μετά από ημερήσια χορήγηση νετουπιτάντης σε κουνέλια σε δόση 10 mg/kg/ημέρα και υψηλότερες κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Σε μια βασική μελέτη εύρεσης του δοσολογικού εύρους σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν λυκόστομα, μικροφθalmία και αφακία σε τέσσερα έμβρυα από μία γέννα στην ομάδα των 30 mg/kg/ημέρα. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δε διατίθενται δεδομένα από μελέτες σε ζώα με τη νετουπιτάντη σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα και τη γαλουχία. Η νετουπιτάντη δεν είναι μεταλλαξιόγόνος.

Φοσνετουπιτάντη

Καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση φοσνετουπιτάντης σε αρουραίους (σε 3 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας) κατά την περίοδο της οργανογένεσης προκάλεσε καθυστερημένη οστεοποίηση του ηβικού οστού. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος με την καθημερινή χορήγηση φοσνετουπιτάντης έως και 13 mg/kg σε αρουραίους (2 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας). Λόγω των περιορισμένων δεδομένων για τη συστηματική έκθεση στη φοσνετουπιτάντη σε κυοφορούντες αρουραίους, δεν είναι δυνατόν να παρασχεθεί μια βασιζόμενη στην AUC σύγκριση της έκθεσης στη φοσνετουπιτάντη σε αρουραίους και ανθρώπους. Παρατηρήθηκε αύξηση των απορροφήσεων με την καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση φοσνετουπιτάντης σε δόση 6 mg/kg/ημέρα και υψηλότερη στα κουνέλια (9 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη φοσνετουπιτάντη και 0,4 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας) κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα κουνέλια στα 3 mg/kg/ημέρα (5,4 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη φοσνετουπιτάντη και 0,4 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας). Η καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση φοσνετουπιτάντης 39 mg/kg σε αρουραίους (3 φορές την AUC για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας) κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης έως τη γαλουχία οδήγησε σε χαμηλότερο σωματικό βάρος των απογόνων κατά τον τοκετό έως και την ωρίμανση, και σε καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός, άνοιγμα οφθαλμών και διαχωρισμός της ακροποσθίας). Αυτές οι επιδράσεις συσχετίστηκαν με τοξικότητα στη μητέρα (μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους και κατανάλωση τροφής). Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στους απογόνους ή τις μητέρες στα 13 mg/kg/ημέρα (2 φορές την AUC στον άνθρωπο για τη νετουπιτάντη στη συνιστώμενη εφάπαξ δόση προς χορήγηση με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας).

Συνδυασμός φοσνετουπιτάντης–παλονοσετρόνης

Ενδοφλέβια και ενδοαρτηριακή χορήγηση σε κουνέλια: για τα κλινικά σημεία παρατηρήθηκε πολύ ελαφρύ έως ήπιο ερύθημα. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές κατά τη μικροσκοπική εξέταση.

Παραφλεβική χορήγηση (μη προβλεπόμενη κλινική οδός/λανθασμένη εφαρμογή) σε κουνέλια: για τα κλινικά σημεία παρατηρήθηκε πολύ ελαφρύ έως ήπιο ερύθημα και πολύ ελαφρύ οίδημα. Από τη μικροσκοπική εξέταση αναφέρθηκε χρόνια φλεγμονή (από ήπια έως μέτρια), επιδερμική υπερπλασία (από ελάχιστη έως ήπια) του χορίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (E386)
Νατρίου υδροξείδιο (E524) (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (E507) (1 M για ρύθμιση του pH)
Υδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το Akynzeo πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μη συμβατό με οποιαδήποτε διαλύματα περιέχουν δισθενή κατιόντα (π.χ. Ca^{2+} , Mg^{2+}), συμπεριλαμβανομένων του διαλύματος Hartman και του διαλύματος Ringer με γαλακτικό νάτριο.

Το Akynzeo πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα ή αναμειγμένο με άλλες ουσίες, πρόσθετα ή φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ενδοφλεβίως, εκτός εάν έχει καταδειχθεί συμβατότητα. Εάν χρησιμοποιείται η ίδια ενδοφλέβια γραμμή για διαδοχική έγχυση διάφορων φαρμακευτικών προϊόντων, η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται πριν και μετά την έγχυση του Akynzeo με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Φυλάσσετε το αραιωμένο διάλυμα σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Έχει καταδειχθεί χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση, μετά την αραιώση, για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια μίας δόσης 20 ml από ύαλο με ελαστικό πώμα εισχώρησης 20 mm και αλουμινένια σφράγιση πώματος 20 mm.
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Akynzeo πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

Προετοιμασία του Ακynzeο

Βήμα 1	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, προετοιμάστε ένα φιαλίδιο ή σάκο έγχυσης γεμισμένο με 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
Βήμα 2	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αναρροφήστε ολόκληρο τον όγκο του πυκνού διαλύματος από το φιαλίδιο ΑΚΥΝΖΕΟ και μεταφέρετέ τον στο φιαλίδιο ή τον σάκο έγχυσης που περιέχει 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να προκύψει συνολικός όγκος 50 ml.
Βήμα 3	Πριν από τη χορήγηση, επιθεωρήστε το τελικό αραιωμένο διάλυμα για τυχόν σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Απορρίψτε το φιαλίδιο ή τον σάκο εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και χρωματική αλλοίωση.

Το Ακynzeο δεν πρέπει να αραιωθεί ούτε να αναμειχθεί με διαλύματα για τα οποία δεν έχει τεκμηριωθεί η φυσική και χημική συμβατότητα (βλ. παράγραφο 6.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακνυζο 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια
νετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 χιλιοστόγραμμα νετουπιτάντης και 0,5 χιλιοστόγραμμα παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σακχαρόζη και σορβιτόλη (E420). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

1 σκληρό καψάκιο
4x1 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/001 1 σκληρό καψάκιο
EU/1/15/1001/002 4x1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

akynzeo

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακυνζο 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια
νετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ακυνζεο 235 mg/0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης (ως χλωριούχου φοσνετουπιτάντης υδροχλωρικής),
που αντιστοιχεί σε 197,5 mg νετουπιτάντης και 0,25 mg παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

Μετά από ανασύσταση και αραιώση, 1 ml διαλύματος περιέχει 4,7 mg φοσνετουπιτάντης, που
αντιστοιχεί σε 3,95 mg νετουπιτάντης και 0,005 mg παλονοσετρόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος, νατρίου υδροξείδιο και
υδροχλωρικό οξύ.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μετά από ανασύσταση και αραίωση: 24 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακνυζεο 235 mg/0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης (ως χλωριούχου φοσνετουπιτάντης υδροχλωρικής), που αντιστοιχεί σε 197,5 mg νετουπιτάντης και 0,25 mg παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

Μετά από ανασύσταση και αραιώση, 1 ml διαλύματος περιέχει 4,7 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 3,95 mg νετουπιτάντης και 0,005 mg παλονοσετρόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος, νατρίου υδροξείδιο και υδροχλωρικό οξύ.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μετά από ανασύσταση και αραίωση: 24 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακυνζεο 235 mg/0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης (ως χλωριούχου φοσνετουπιτάντης υδροχλωρικής), που αντιστοιχεί σε 197,5 mg νετουπιτάντης και 0,25 mg παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος περιέχει 11,75 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 9,87 mg νετουπιτάντης και 0,0125 mg παλονοσετρόνης.

Μετά από αραιώση, 1 ml διαλύματος περιέχει 4,7 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 3,95 mg νετουπιτάντης και 0,005 mg παλονοσετρόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος, νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από αραίωση: 24 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακνυζεο 235 mg/0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης (ως χλωριούχου φοσνετουπιτάντης υδροχλωρικής), που αντιστοιχεί σε 197,5 mg νετουπιτάντης και 0,25 mg παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος περιέχει 11,75 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 9,87 mg νετουπιτάντης και 0,0125 mg παλονοσετρόνης.

Μετά από αραιώση, 1 ml διαλύματος περιέχει 4,7 mg φοσνετουπιτάντης, που αντιστοιχεί σε 3,95 mg νετουπιτάντης και 0,005 mg παλονοσετρόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος, νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από αραίωση: 24 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Akynzeo 300 mg/0,5 mg σκληρά καψάκια νετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Akynzeo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akynzeo
3. Πώς να πάρετε το Akynzeo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Akynzeo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Akynzeo

Το Akynzeo περιέχει δύο φάρμακα («δραστικές ουσίες») που ονομάζονται:

- νετουπιτάντη
- παλονοσετρόνη.

Ποια είναι η χρήση του Akynzeo

Το Akynzeo χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην πρόληψη των ενηλίκων με καρκίνο που αισθάνονται αδιάθετοι (ναυτία) ή είναι αδιάθετοι (εμετός) ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο που ονομάζεται «χημειοθεραπεία».

Πώς δρα το Akynzeo

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ουσιών από τον οργανισμό που ονομάζονται σεροτονίνη και ουσία P. Αυτό διεγείρει το κέντρο του εμετού στον εγκέφαλο, κάνοντάς σας να αισθάνεστε ή να είστε αδιάθετοι. Τα φάρμακα στο Akynzeo προσκολλώνται στους υποδοχείς στο νευρικό σύστημα μέσω των οποίων η σεροτονίνη και η ουσία P δρουν: η νετουπιτάντη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της NK₁) αναστέλλει τους υποδοχείς για την ουσία P, και η παλονοσετρόνη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της 5-HT₃) αναστέλλει ορισμένους υποδοχείς για τη σεροτονίνη. Αναστέλλοντας τις δράσεις της ουσίας P και της σεροτονίνης με αυτόν τον τρόπο, τα φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη της διέγερσης του κέντρου του εμετού και της προκύπτουσας ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akynzeo

Μην πάρετε το Akynzeo σε περίπτωση:

- αλλεργίας στη νετουπιάντη ή την παλονοσετρόνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- κύησης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo εάν:

- έχετε ηπατικά προβλήματα
- έχετε απόφραξη στο έντερό σας ή είχατε δυσκοιλιότητα στο παρελθόν
- εσείς ή ένας από τους στενούς συγγενείς σας είχατε ποτέ ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT»
- έχετε τυχόν άλλα καρδιακά προβλήματα
- σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε μια διαταραχή μετάλλων στο αίμα σας, όπως του καλίου και του μαγνησίου που δεν έχει διορθωθεί.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo.

Παιδιά και έφηβοι

Το Akynzeo δε θα πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Akynzeo

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SSRIs (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) - όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη
- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SNRIs (αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) - όπως βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων:

- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, όπως αμιωδαρόνη, νικαρδιπίνη, κινιδίνη, μοξιφλοξασίνη, αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη ή δομπεριδόνη
- φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη ή κινιδίνη
- ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα – όπως ντοσεταξέλη ή ετοποσίδη
- ερυθρομυκίνη - για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- μιδαζολάμη - ένα ηρεμιστικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άγχους
- δεξαμεθαζόνη - μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του αισθήματος αδυναμίας και της αδιαθεσίας
- κετοκοναζόλη - για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing
- ριφαμπικίνη - για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB) και άλλων λοιμώξεων.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Akynzeo εάν είστε έγκυος ή εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιεί αντισύλληψη.

Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Akynzeo. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση μετά τη λήψη του Akynzeo. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Akynzeo περιέχει σακχαρόζη (E420), σορβιτόλη, νάτριο και μπορεί να περιέχει ίχνη σόγιας.

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7 mg σορβιτόλης (E420) σε κάθε σκληρό καψάκιο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Μπορεί να περιέχει ίχνη λεκιθίνης – τα οποία προέρχονται από τη σόγια. Αν είστε αλλεργικός στο φιστίκι ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Akynzeo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο (κάθε καψάκιο περιέχει 300 mg νετουπιτάντης και 0,5 mg παλονοσετρόνης).
- Πάρτε το καψάκιο περίπου 1 ώρα πριν να ξεκινήσετε τον κύκλο χημειοθεραπείας σας.
- Μπορείτε να πάρετε το Akynzeo με ή χωρίς τροφή.

Το Akynzeo λαμβάνεται πριν από τη χημειοθεραπεία για την πρόληψη της ανάπτυξης εμετού και αισθημάτων αναγούλας. Μην πάρετε το Akynzeo τις ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία σας - εκτός αν πρόκειται να υποβληθείτε σε έναν άλλο κύκλο χημειοθεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Akynzeo από την κανονική

Η συνήθης δόση είναι 1 καψάκιο. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζάλη, δυσκοιλιότητα, άγχος, αίσθημα παλμών, ευφορική συναισθηματική διάθεση και πόνο στα πόδια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akynzeo

Εάν νομίζετε ότι έχετε ξεχάσει να πάρετε τη δόση σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Akynzeo

Το Akynzeo λαμβάνεται για να βοηθήσει στην πρόληψη του αισθήματος αναγούλας και του εμετού όταν υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία. Εάν δε θέλετε να πάρετε το Akynzeo, συζητήστε το με τον

γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να μην πάρετε το Akynzeo (ή άλλο παρόμοιο φάρμακο), η χημειοθεραπεία σας είναι πιθανό να σας κάνει να αισθανθείτε αναγούλα και να προκαλέσει εμετό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να παίρνετε το Akynzeo και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 000 άτομα

- τα συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, πρησμένο στόμα, πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό και μερικές φορές πτώση στην αρτηριακή πίεση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα κούρασης.

Όχι συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- απώλεια μαλλιών
- έλλειψη ενέργειας (αίσθημα αδυναμίας)
- μειωμένη όρεξη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- επηρμένο, κνησμάδες δερματικό εξάνθημα (κνίδωση)
- προβλήματα με τους μύες στην καρδιά σας (καρδιομυοπάθεια)
- αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος), αίσθημα ζάλης ή δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- προβλήματα στο στομάχι, συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας στο στομάχι, του αισθήματος φουσκώματος, της ναυτίας, του πόνου, της δυσπεψίας, του λόξυγκα, των αερίων ή της διάρροιας
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος και των ηπατικών τρανσαμινασών (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης - που μετρούν τη νεφρική λειτουργία (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «παράταση του διαστήματος QT και PR», «διαταραχή αγωγιμότητας», «ταχυκαρδία» και «κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού»)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετεροφίλων» - ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος).

Σπάνιες: (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1 000 άτομα)

- πόνος στην πλάτη, πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα θερμότητας, κοκκίνισμα του προσώπου ή άλλων περιοχών του δέρματος (αίσθημα έξαψης)

- δερματικό εξάνθημα με φαγούρα
- αίσθημα υπνηλίας
- προβλήματα στον ύπνο
- βουητό στο αυτί
- εμετός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- πόνος στο στήθος (δε σχετίζεται με την καρδιά)
- μούδιασμα, θαμπή όραση
- ξαφνικός νευρικός κλονισμός, αλλαγή στη διάθεση
- λοίμωξη και φλεγμονή στην ουροδόχο κύστη (κυστίτιδα)
- αιμορροΐδες
- επιπεφυκίτιδα (ένας τύπος φλεγμονής των ματιών)
- χαμηλό επίπεδο καλίου (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- τροποποιήσεις (ή διαταραχές) στον καρδιακό ρυθμό
- διαταραχή καρδιακής βαλβίδας (ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας)
- επίχρισμα γλώσσας, δυσκολία στην κατάποση, ξηροστομία, ρέψιμο, μη φυσιολογική γεύση μετά τη λήψη του φαρμάκου
- μειωμένη ροή αίματος στον καρδιακό μυ (μυοκαρδιακή ισχαιμία)
- υψηλά επίπεδα φωσφοκινάσης της κρεατίνης/φωσφοκινάσης της κρεατίνης MB - που δείχνουν ξαφνική μείωση στη ροή του αίματος στον καρδιακό μυ (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα τροπονίνης - που δείχνουν δυσλειτουργία του καρδιακού μυός (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα χρωστικής της χολερυθρίνης - που δείχνουν ηπατική δυσλειτουργία (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα μυοσφαιρίνης – που δείχνουν κάκωση των μυών (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα ουρίας του αίματος – που δείχνουν δυσλειτουργία των νεφρών (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλό επίπεδο «λεμφοκυττάρων» - τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά τον οργανισμό στην καταπολέμηση της ασθένειας (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «κατάσπαση του διαστήματος ST», «μη φυσιολογικό διάστημα ST-T», «σκελικός αποκλεισμός δεξιός/αριστερός» και «κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού»)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω [του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Akynzeo

- Οι δραστικές ουσίες είναι η παλονοσετρόνη και η νετουπιτάνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τρία δισκία (300 mg νετουπιτάνης) και ένα μαλακό καψάκιο (υδροχλωρική παλονοσετρόνη που αντιστοιχεί σε 0,5 mg παλονοσετρόνης).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), εστέρες λαουρικού οξέος με σακχαρόζη, ποβιδόνη K-30, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, στεατικό μαγνήσιο, μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη (τύπου I), γλυκερόλη, πολυ-γλυκερυλο-ελαϊκός εστέρας, ύδωρ κεκαθαρμένο, βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320), ζελατίνη, σορβιτόλη (E420), 1,4 σορβιτάνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), κόμμεα λάκκας (μερικώς εστεροποιημένα), σιδήρου οξείδιο κίτρινο, ερυθρό και μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520).

Αυτό το φάρμακο περιέχει σακχαρόζη, σορβιτόλη (E420), νάτριο και μπορεί να περιέχει σόγια – βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Akynzeo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια είναι αδιαφανή με λευκό σώμα και καραμελόχρωμο καπάκι, και τυπωμένη την ένδειξη «HE1» στο σώμα. Μέγεθος συσκευασίας που περιέχει 1 καψάκιο σε κυψέλη αλουμινίου ή 4 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης από αλουμίνιο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Akynzeo 235 mg/0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Akynzeo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo
3. Πώς χορηγείται το Akynzeo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Akynzeo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Akynzeo

Το Akynzeo περιέχει δύο φάρμακα («δραστικές ουσίες») που ονομάζονται:

- φοσνετουπιτάντη
- παλονοσετρόνη.

Ποια είναι η χρήση του Akynzeo

Το Akynzeo χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην πρόληψη των ενηλίκων με καρκίνο που αισθάνονται αδιάθετοι (ναυτία) ή είναι αδιάθετοι (εμετός) ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο που ονομάζεται «χημειοθεραπεία».

Πώς δρα το Akynzeo

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ουσιών από τον οργανισμό που ονομάζονται σεροτονίνη και ουσία P. Αυτό διεγείρει το κέντρο του εμετού στον εγκέφαλο, κάνοντάς σας να αισθάνεστε ή να είστε αδιάθετοι. Τα φάρμακα στο Akynzeo προσκολλώνται στους υποδοχείς στο νευρικό σύστημα μέσω των οποίων η σεροτονίνη και η ουσία P δρουν: η φοσνετουπιτάντη που μετατρέπεται σε νετουπιτάντη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της NK₁) στον οργανισμό σας αναστέλλει τους υποδοχείς για την ουσία P, και η παλονοσετρόνη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της 5-HT₃) αναστέλλει ορισμένους υποδοχείς για τη σεροτονίνη. Αναστέλλοντας τις δράσεις της ουσίας P και της σεροτονίνης με αυτόν τον τρόπο, τα φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη της διέγερσης του κέντρου του εμετού και της προκύπτουσας ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo

Το Akynzeo δεν πρέπει να σας χορηγηθεί σε περίπτωση:

- αλλεργίας στη φοσνετουπιτάντη, τη νετουπιτάντη ή την παλονοσετρόνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- κύησης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo εάν:

- έχετε ηπατικά προβλήματα
- έχετε απόφραξη στο έντερό σας ή είχατε δυσκοιλιότητα στο παρελθόν
- εσείς ή ένας από τους στενούς συγγενείς σας είχατε ποτέ ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT»
- έχετε τυχόν άλλα καρδιακά προβλήματα
- σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε μια διαταραχή μετάλλων στο αίμα σας, όπως του καλίου και του μαγνησίου που δεν έχει διορθωθεί.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo.

Παιδιά και έφηβοι

Το Akynzeo δε θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Akynzeo

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SSRI (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) - όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη
- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SNRI (αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) - όπως βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων:

- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, όπως αμιωδαρόνη, νικαρδιπίνη, κινιδίνη, μοξιφλοξασίνη, αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη ή δομπεριδόνη
- φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη ή κινιδίνη
- ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα – όπως ντοσεταξέλη ή ετοποσίδη
- ερυθρομυκίνη - για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- μιδαζολάμη - ένα ηρεμιστικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άγχους
- δεξαμεθαζόνη - μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του αισθήματος αδυναμίας και της αδιαθεσίας
- κετοконаζόλη - για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing
- ριφαμπικίνη - για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB) και άλλων λοιμώξεων.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Το Akynzeo δεν πρέπει να σας χορηγηθεί εάν είστε έγκυος ή εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιεί αντισύλληψη.

Μη θηλάζετε εάν σας χορηγείται το Akynzeo. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση μετά τη χορήγηση του Akynzeo. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Akynzeo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 24,8 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) ανά φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,24% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Εάν ανασυσταθεί και αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το τελικό διάλυμα θα περιέχει περίπου 202 mg νατρίου ανά δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 10,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το Akynzeo

Η συνιστώμενη δόση του Akynzeo είναι ένα φιαλίδιο (κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φοσφενουπιτάντης και 0,25 mg παλonoσετρόνης) την Ημέρα 1 της χημειοθεραπείας σας.

- Γίνεται ανασύσταση και αραιώση της κόνεως πριν από τη χρήση.
- Το Akynzeo σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο
- Το Akynzeo χορηγείται με στάλαξη μέσα σε μια φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας σας.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να πάρετε και άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς (όπως η δεξαμεθαζόνη), για την πρόληψη του αισθήματος αναγούλας και του εμετού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν το Akynzeo σταματήσει να σας χορηγείται

Το Akynzeo χορηγείται για να βοηθήσει στην πρόληψη του αισθήματος αναγούλας και του εμετού όταν υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία. Εάν δε θέλετε να σας χορηγηθεί το Akynzeo, συζητήστε το με τον γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να μην σας χορηγηθεί το Akynzeo (ή άλλο παρόμοιο φάρμακο), η χημειοθεραπεία σας είναι πιθανό να σας κάνει να αισθανθείτε αναγούλα και να προκαλέσει εμετό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ζητήστε να σταματήσει η χορήγηση του Akynzeo και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση – τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, πρησμένο στόμα, πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό και μερικές φορές πτώση στην αρτηριακή πίεση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα κούρασης.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- απώλεια μαλλιών
- έλλειψη ενέργειας (αίσθημα αδυναμίας)
- μειωμένη όρεξη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- επηρμένο, κνηστώδες δερματικό εξάνθημα (κνίδωση)
- προβλήματα με τους μύες στην καρδιά σας (καρδιομυοπάθεια)
- αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος), αίσθημα ζάλης ή δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- προβλήματα στο στομάχι, συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας στο στομάχι, του αισθήματος φουσκώματος, της ναυτίας, του πόνου, της δυσπεψίας, του λόξυγκα, των αερίων ή της διάρροιας
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος και των ηπατικών τρανσαμινασών (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης - που μετρούν τη νεφρική λειτουργία (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «παράταση του διαστήματος QT και PR», «διαταραχή αγωγιμότητας», «ταχυκαρδία» και «κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού»)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετεροφίλων» - ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1 000 άτομα)

- πόνος στην πλάτη, πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα θερμότητας, κοκκίνισμα του προσώπου ή άλλων περιοχών του δέρματος (αίσθημα έξαψης)
- δερματικό εξάνθημα με φαγούρα
- αίσθημα υπνηλίας
- προβλήματα στον ύπνο
- βοηητό στο αυτί
- εμετός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- πόνος στο στήθος (δε σχετίζεται με την καρδιά)
- μούδιασμα, θαμπή όραση
- ξαφνικός νευρικός κλονισμός, αλλαγή στη διάθεση
- λοίμωξη και φλεγμονή στην ουροδόχο κύστη (κυστίτιδα)
- αιμορροΐδες
- επιπεφυκίτιδα (έναν τύπος φλεγμονής των ματιών)
- χαμηλό επίπεδο καλίου (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- τροποποιήσεις (ή διαταραχές) στον καρδιακό ρυθμό
- διαταραχή καρδιακής βαλβίδας (ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας)
- επίχρισμα γλώσσας, δυσκολία στην κατάποση, ξηροστομία, ρέψιμο, μη φυσιολογική γεύση μετά τη λήψη του φαρμάκου
- μειωμένη ροή αίματος στον καρδιακό μυ (μυοκαρδιακή ισχαιμία)

- υψηλά επίπεδα φωσφοκινάσης της κρεατίνης/φωσφοκινάσης της κρεατίνης MB - που δείχνουν ξαφνική μείωση στη ροή του αίματος στον καρδιακό μυ (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα τροπονίνης - που δείχνουν δυσλειτουργία του καρδιακού μυός (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα χρωστικής της χολερυθρίνης - που δείχνουν ηπατική δυσλειτουργία (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα μυοσφαιρίνης – που δείχνουν κάκωση των μυών (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα ουρίας του αίματος – που δείχνουν δυσλειτουργία των νεφρών (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλό επίπεδο «λεμφοκυττάρων» - τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά τον οργανισμό στην καταπολέμηση της ασθένειας (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «κατάσπαση του διαστήματος ST», «μη φυσιολογικό διάστημα ST-T», «σκελικός αποκλεισμός δεξιός/αριστερός» και «κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού»)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση έως την έναρξη της έγχυσης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες. Φυλάσσετε το ανασυσταμένο διάλυμα και το τελικό αραιωμένο διάλυμα σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Akynzeo

- Οι δραστικές ουσίες είναι η φουοσετουπιτάντη και η παλαιοσετρόνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φουοσετουπιτάντης και 0,25 mg παλαιοσετρόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (E386), νατρίου υδροξείδιο (E524), υδροχλωρικό οξύ αραιωμένο (E507) (για ρύθμιση του pH).

Αυτό το φάρμακο περιέχει νάτριο, βλέπε παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Akynzeo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Akynzeo κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μια αποστειρωμένη, λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη σκόνη και παρέχεται σε μια συσκευασία του

ενός φιαλιδίου από γυαλί τύπου I με πόμα εισχώρησης από ελαστικό και με αλουμινένιο πόμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία δόση.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: +46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb

Tel: +385 1 670 0750

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Ireland

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

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για τον τρόπο ανασύστασης και αραιώσης του AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Προετοιμασία του Akynzeo

Βήμα 1	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, εγχύστε 20 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσα στο φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι ο διαλύτης προστίθεται στο φιαλίδιο κατά μήκος του τοιχώματος του φιαλιδίου και όχι με πίδακα, ώστε να αποφευχθεί ο αφρισμός. Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο για 3 λεπτά. Η κόνις θα πρέπει να έχει διαλυθεί πριν το διάλυμα αραιωθεί στον σάκο έγχυσης.
Βήμα 2	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, προετοιμάστε ένα φιαλίδιο ή σάκο έγχυσης γεμισμένο με 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
Βήμα 3	Η αραιώση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση (σύμφωνα με το βήμα 1). Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αναρροφήστε ολόκληρο τον όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο AKYNZEO και μεταφέρετέ τον στο φιαλίδιο ή τον σάκο έγχυσης που περιέχει 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να προκύψει συνολικός όγκος 50 ml.

Βήμα 4	Αναστρέψτε απαλά το φιαλίδιο ή τον σάκο μέχρι το περιεχόμενο να διαλυθεί πλήρως.
Βήμα 5	Πριν από τη χορήγηση, επιθεωρήστε το τελικό αραιωμένο διάλυμα για τυχόν σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Απορρίψτε το φιαλίδιο ή τον σάκο εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και χρωματική αλλοίωση.

Το ανασυσταμένο και αραιωμένο τελικό διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες στους 25°C.

Τα παρεντερικά φάρμακα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν σωματίδια ή/και χρωματική αλλοίωση, πριν τη χορήγηση, εφόσον το διάλυμα και ο περιέκτης του το επιτρέπουν.

Η εμφάνιση του ανασυσταμένου διαλύματος είναι η ίδια με την εμφάνιση του αραιωτικού.

Απορρίψτε το διάλυμα που μπορεί να έχει απομείνει και τυχόν απόβλητα υλικά. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να ανασυσταθεί ούτε να αναμειχθεί με διαλύματα για τα οποία δεν έχει τεκμηριωθεί η φυσική και χημική συμβατότητα (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), παράγραφος 6.2).

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ακynzeο 235 mg/0,25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση φοσνετουπιτάντη/παλονοσετρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ακynzeο και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ακynzeο
3. Πώς χορηγείται το Ακynzeο
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ακynzeο
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ακynzeο και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ακynzeο

Το Ακynzeο περιέχει δύο φάρμακα («δραστικές ουσίες») που ονομάζονται:

- φοσνετουπιτάντη
- παλονοσετρόνη.

Ποια είναι η χρήση του Ακynzeο

Το Ακynzeο χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην πρόληψη των ενηλίκων με καρκίνο που αισθάνονται αδιάθετοι (ναυτία) ή είναι αδιάθετοι (εμετός) ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο που ονομάζεται «χημειοθεραπεία».

Πώς δρα το Ακynzeο

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ουσιών από τον οργανισμό που ονομάζονται σεροτονίνη και ουσία P. Αυτό διεγείρει το κέντρο του εμετού στον εγκέφαλο, κάνοντάς σας να αισθάνεστε ή να είστε αδιάθετοι. Τα φάρμακα στο Ακynzeο προσκολλώνται στους υποδοχείς στο νευρικό σύστημα μέσω των οποίων η σεροτονίνη και η ουσία P δρουν: η φοσνετουπιτάντη που μετατρέπεται σε νετουπιτάντη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της NK₁) στον οργανισμό σας αναστέλλει τους υποδοχείς για την ουσία P, και η παλονοσετρόνη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της 5-HT₃) αναστέλλει ορισμένους υποδοχείς για τη σεροτονίνη. Αναστέλλοντας τις δράσεις της ουσίας P και της σεροτονίνης με αυτόν τον τρόπο, τα φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη της διέγερσης του κέντρου του εμετού και της προκύπτουσας ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ακynzeο

Το Ακynzeο δεν πρέπει να σας χορηγηθεί σε περίπτωση:

- αλλεργίας στη φοσνετουπιτάντη, τη νετουπιτάντη ή την παλονοσετρόνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- κύησης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo εάν:

- έχετε ηπατικά προβλήματα
- έχετε απόφραξη στο έντερό σας ή είχατε δυσκοιλιότητα στο παρελθόν
- εσείς ή ένας από τους στενούς συγγενείς σας είχατε ποτέ ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT»
- έχετε τυχόν άλλα καρδιακά προβλήματα
- σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε μια διαταραχή μετάλλων στο αίμα σας, όπως του καλίου και του μαγνησίου που δεν έχει διορθωθεί.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo.

Παιδιά και έφηβοι

Το Akynzeo δε θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Akynzeo

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SSRI (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) - όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη
- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SNRI (αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) - όπως βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων:

- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, όπως αμιωδαρόνη, νικαρδιπίνη, κινιδίνη, μοξιφλοξασίνη, αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη ή δομπεριδόνη
- φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη ή κινιδίνη
- ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα – όπως ντοσεταξέλη ή ετοποσίδη
- ερυθρομυκίνη - για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- μιδαζολάμη - ένα ηρεμιστικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άγχους
- δεξαμεθαζόνη - μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του αισθήματος αδυναμίας και της αδιαθεσίας
- κετοконаζόλη - για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing
- ριφαμπικίνη - για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB) και άλλων λοιμώξεων.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Akynzeo.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Το Akynzeo δεν πρέπει να σας χορηγηθεί εάν είστε έγκυος ή εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιεί αντισύλληψη.

Μη θηλάζετε εάν σας χορηγείται το Akynzeo. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση μετά τη χορήγηση του Akynzeo. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Akynzeo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 24,4 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) ανά φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,22% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Εάν αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το τελικό διάλυμα θα περιέχει περίπου 202 mg νατρίου ανά δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 10,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το Akynzeo

Η συνιστώμενη δόση του Akynzeo είναι ένα φιαλίδιο (κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φοσφενουπιτάντης και 0,25 mg παλonoσετρόνης) την Ημέρα 1 της χημειοθεραπείας σας.

- Γίνεται αραιώση του πυκνού διαλύματος πριν από τη χρήση.
- Το Akynzeo σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο
- Το Akynzeo χορηγείται με στάλαξη μέσα σε μια φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας σας.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να πάρετε και άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς (όπως η δεξαμεθαζόνη), για την πρόληψη του αισθήματος αναγούλας και του εμετού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν το Akynzeo σταματήσει να σας χορηγείται

Το Akynzeo χορηγείται για να βοηθήσει στην πρόληψη του αισθήματος αναγούλας και του εμετού όταν υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία. Εάν δε θέλετε να σας χορηγηθεί το Akynzeo, συζητήστε το με τον γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να μην σας χορηγηθεί το Akynzeo (ή άλλο παρόμοιο φάρμακο), η χημειοθεραπεία σας είναι πιθανό να σας κάνει να αισθανθείτε αναγούλα και να προκαλέσει εμετό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ζητήστε να σταματήσει η χορήγηση του Akynzeo και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση – τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, πρησμένο στόμα, πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό και μερικές φορές πτώση στην αρτηριακή πίεση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα κούρασης.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- απώλεια μαλλιών
- έλλειψη ενέργειας (αίσθημα αδυναμίας)
- μειωμένη όρεξη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- επηρμένο, κνηστώδες δερματικό εξάνθημα (κνίδωση)
- προβλήματα με τους μύες στην καρδιά σας (καρδιομυοπάθεια)
- αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος), αίσθημα ζάλης ή δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- προβλήματα στο στομάχι, συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας στο στομάχι, του αισθήματος φουσκώματος, της ναυτίας, του πόνου, της δυσπεψίας, του λόξυγκα, των αερίων ή της διάρροιας
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος και των ηπατικών τρανσαμινασών (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης - που μετρούν τη νεφρική λειτουργία (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «παράταση του διαστήματος QT και PR», «διαταραχή αγωγιμότητας», «ταχυκαρδία» και «κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού»)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετεροφίλων» - ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1 000 άτομα)

- πόνος στην πλάτη, πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα θερμότητας, κοκκίνισμα του προσώπου ή άλλων περιοχών του δέρματος (αίσθημα έξαψης)
- δερματικό εξάνθημα με φαγούρα
- αίσθημα υπνηλίας
- προβλήματα στον ύπνο
- βοηθητό στο αυτί
- εμετός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- πόνος στο στήθος (δε σχετίζεται με την καρδιά)
- μούδιασμα, θαμπή όραση
- ξαφνικός νευρικός κλονισμός, αλλαγή στη διάθεση
- λοίμωξη και φλεγμονή στην ουροδόχο κύστη (κυστίτιδα)
- αιμορροΐδες
- επιπεφυκίτιδα (έναν τύπος φλεγμονής των ματιών)
- χαμηλό επίπεδο καλίου (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- τροποποιήσεις (ή διαταραχές) στον καρδιακό ρυθμό
- διαταραχή καρδιακής βαλβίδας (ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας)
- επίχρισμα γλώσσας, δυσκολία στην κατάποση, ξηροστομία, ρέψιμο, μη φυσιολογική γεύση μετά τη λήψη του φαρμάκου
- μειωμένη ροή αίματος στον καρδιακό μυ (μυοκαρδιακή ισχαιμία)

- υψηλά επίπεδα φωσφοκινάσης της κρεατίνης/φωσφοκινάσης της κρεατίνης MB - που δείχνουν ξαφνική μείωση στη ροή του αίματος στον καρδιακό μυ (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα τροπονίνης - που δείχνουν δυσλειτουργία του καρδιακού μυός (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα χρωστικής της χολερυθρίνης - που δείχνουν ηπατική δυσλειτουργία (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα μυοσφαιρίνης – που δείχνουν κάκωση των μυών (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα ουρίας του αίματος – που δείχνουν δυσλειτουργία των νεφρών (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλό επίπεδο «λεμφοκυττάρων» - τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά τον οργανισμό στην καταπολέμηση της ασθένειας (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «κατάσπαση του διαστήματος ST», «μη φυσιολογικό διάστημα ST-T», «σκελικός αποκλεισμός δεξιός/αριστερός» και «κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού»)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Ο συνολικός χρόνος από την αραίωση έως την έναρξη της έγχυσης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες. Φυλάσσετε το αραιωμένο διάλυμα σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Akynzeo

- Οι δραστικές ουσίες είναι η φοσνετουπιτάντη και η παλονοσετρόνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 235 mg φοσνετουπιτάντης και 0,25 mg παλονοσετρόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, δινάτριο αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (E386), νατρίου υδροξείδιο (E524), υδροχλωρικό οξύ αραιωμένο (E507) (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ.

Αυτό το φάρμακο περιέχει νάτριο, βλέπε παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Akynzeo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Akynzeo πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα αποστειρωμένο, διάφανο, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα και παρέχεται σε μια συσκευασία του ενός φιαλιδίου

μίας δόσης των 20 ml από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό και με αλουμινένιο πώμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία δόση.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb

Tel: +385 1 670 0750

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Ireland

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

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για τον τρόπο αραιώσης του AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Προετοιμασία του Akynzeo

Βήμα 1	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, προετοιμάστε ένα φιαλίδιο ή σάκο έγχυσης γεμισμένο με 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
Βήμα 2	Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αναρροφήστε ολόκληρο τον όγκο του πυκνού διαλύματος από το φιαλίδιο AKYNZEO και μεταφέρετέ τον στο φιαλίδιο ή τον σάκο έγχυσης που περιέχει 30 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να προκύψει συνολικός όγκος 50 ml.
Βήμα 3	Πριν από τη χορήγηση, επιθεωρήστε το τελικό αραιωμένο διάλυμα για τυχόν σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Απορρίψτε το φιαλίδιο ή τον σάκο εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και χρωματική αλλοίωση.

Το αραιωμένο τελικό διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες στους 25°C.

Τα παρεντερικά φάρμακα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν σωματίδια και χρωματική αλλοίωση, πριν τη χορήγηση, εφόσον το διάλυμα και ο περιέκτης του το επιτρέπουν.

Η εμφάνιση του αραιωμένου διαλύματος είναι η ίδια με την εμφάνιση του αραιωτικού.

Απορρίψτε το διάλυμα που μπορεί να έχει απομείνει και τυχόν απόβλητα υλικά. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιωθεί ούτε να αναμειχθεί με διαλύματα για τα οποία δεν έχει τεκμηριωθεί η φυσική και χημική συμβατότητα (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), παράγραφος 6.2).