

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 7 mg sorbitolu a 20 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Neprůhledné želatinové tobolky velikosti „0“ (délka 21,7 mm) s bílým tělem a víčkem karamelové barvy. Na těle tobolky vytištěno označení „HE1“. Tvrdá tobolka je naplněna třemi tabletami a jednou měkkou tobolkou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých:

- k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině,
- k prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tobolka 300 mg/0,5 mg se podává přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie.

Doporučenou perorální dávku dexamethasonu je při souběžném podávání s tobolkami netupitantu/palonosetronu třeba snížit přibližně o 50 % (viz bod 4.5 a harmonogram podávání v klinických studiích v bodě 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování. Při používání tohoto léčivého přípravku u pacientů starších 75 let je nutná opatrnost vzhledem k dlouhému poločasu léčivých látek a omezených zkušeností u této populace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování považována za nezbytnou. Vylučování netupitantu renální cestou je zanedbatelné. Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin nemá významný vliv na farmakokinetické parametry palonosetronu.

Celková systémová expozice po intravenózním podání palonosetronu vzrostla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přibližně o 28 % oproti zdravým subjektům. Farmakokinetika palonosetronu ani netupitantu nebyla hodnocena u subjektů v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu. O účinnosti ani bezpečnosti tobolek netupitantu/palonosetronu u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje, proto se jejich použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5–8) není nutná žádná úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre ≥ 9) jsou omezené. Jelikož použití tohoto léčivého přípravku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být spojeno se zvýšenou expozicí netupitantu, je třeba jej u těchto pacientů používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tobolek přípravku Akynzeo u pediatrické populace nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tvrdé tobolky se polykají vcelku.
Lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zácpa

Jelikož palonosetron může prodloužit dobu průchodu tlustým střevem, je třeba pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce po podání přípravku sledovat (viz bod 4.8).

Serotoninový syndrom

Případy serotoninového syndromu byly hlášeny při použití antagonistů 5-HT₃ buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky, včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitor* – SNRI). Doporučuje se u pacientů odpovídajícím způsobem sledovat výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

Byla provedena studie EKG s dospělými zdravými dobrovolníky mužského a ženského pohlaví, kterým byl perorálně podán netupitant v dávce buď 200 mg, nebo 600 mg, v kombinaci s perorálně podaným palonosetronem v dávce 0,5 mg, resp. 1,5 mg. Studie neprokázala žádné klinicky významné účinky na parametry EKG: největší bodový odhad placebo a vstupního korigovaného QTc intervalu byl 7,0 ms (jednostranná horní mez 95% intervalu spolehlivosti 8,8 ms), který byl pozorován 16 hodin po podání větších než terapeutických dávek (600 mg netupitantu a 1,5 mg palonosetronu). Horní mez 95% intervalu spolehlivosti bodových odhadů

placeba a vstupního korigovaného QTc intervalu byla stabilně pod 10 ms ve všech časových bodech po dobu 2 dní po podání hodnocené látky.

Nicméně vzhledem k tomu, že tobolky netupitantu/palonosetronu obsahují antagonistu 5-HT₃ receptorů, je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval nebo u nichž je rozvoj prodlouženého QT intervalu pravděpodobný. Patří sem pacienti s prodloužením QT intervalu v důsledku elektrolytové dysbalance, městnavého srdečního selhání, bradyarytmie či poruch vedení vzruchu v osobní nebo rodinné anamnéze a pacienti užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení QT intervalu nebo elektrolytové dysbalanci. Před podáním přípravku je třeba upravit hypokalemii a hypomagnezemií.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba dbát opatrnosti, neboť údaje u těchto pacientů jsou omezené.

Tento léčivý přípravek je třeba používat s opatrností u pacientů souběžně užívajících perorálně podávané léčivé látky, které jsou primárně metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a mají úzké terapeutické rozmezí (viz bod 4.5).

Chemoterapeutika, která jsou substráty CYP3A4

Netupitant je středně silným inhibítozem CYP3A4 a může zvyšovat expozici chemoterapeutických léčiv, která jsou substráty CYP3A4, např. docetaxelu (viz bod 4.5). Proto je třeba u pacientů sledovat známky zvýšené toxicity chemoterapeutik, která jsou substrátem CYP3A4, včetně irinotekanu. Kromě toho může netupitant také ovlivňovat účinnost chemoterapeutik, která se aktivují metabolismem CYP3A4.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg sorbitolu v jedné tvrdé tobolce. .

Tento léčivý přípravek také obsahuje 20 mg sacharózy v jedné tobolce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek může rovněž obsahovat stopové množství sójového lecitinu. U pacientů se známou přecitlivělostí na arašídý nebo sóju je proto nutné pečlivě sledovat známky alergické reakce (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při souběžném použití tobolek netupitantu/palonosetronu a dalšího inhibítora CYP3A4 mohou být zvýšeny plazmatické koncentrace netupitantu. Při souběžném použití tohoto léčivého přípravku a léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A4, mohou být sníženy plazmatické koncentrace netupitantu, což může vést ke snížení účinnosti. Tento léčivý přípravek může zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4.

U člověka je netupitant eliminován zejména jaterním metabolismem zprostředkovaným CYP3A4 a v zanedbatelné míře renální exkrecí. Netupitant v dávce 300 mg je u člověka substrátem a středně silným inhibítozem CYP3A4. Palonosetron je z organismu eliminován renální exkrecí i metabolickou cestou, která je zprostředkována několika CYP enzymy cytochromu P450. Palonosetron je metabolizován zejména prostřednictvím CYP2D6 s mírným přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Dle studií *in vitro* palonosetron při klinicky relevantních koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

Interakce mezi perorálně podaným netupitantem a perorálně podaným palonosetronem:

Mezi perorálně podaným netupitantem a perorálně podaným palonosetronem nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Interakce se substráty CYP3A4:

Dexamethason

Souběžné podání jedné dávky netupitantu 300 mg při léčbě dexamethasonem (1. den 20 mg, poté od 2. do 4. dne 8 mg dvakrát denně) významně zvýšilo expozici dexamethasonu úměrně času a dávce. Při souběžném podání netupitantu 300 mg se plochy pod křivkou koncentrací v čase AUC₀₋₂₄ (1. den), AUC₂₄₋₃₆ (2. den) a AUC₈₄₋₁₀₈ a AUC_{84-∞} (4. den) dexamethasonu zvýšily 2,4násobně. Farmakokinetický profil netupitantu při podání v kombinaci s dexamethasonem zůstal nezměněný.

Proto je třeba při souběžném podávání s tobolkami netupitantu/palonosetronu snížit perorální dávku dexamethasonu přibližně o 50 % (viz bod 4.2).

Chemoterapeutické léčivé přípravky (docetaxel, etoposid, cyklofosfamid)

Při souběžném podání tobolek netupitantu/palonosetronu byla expozice docetaxelu zvýšená o 37 % a expozice etoposidu o 21 %. Při souběžném podání s netupitantem nebyl u cyklofosfamidu pozorován žádný konzistentní účinek.

Perorální antikoncepce

Tobolky netupitantu/palonosetronu neměly při souběžném podání jedné perorální dávky ethinylestradiolu 60 µg a levonorgestrelu 300 µg žádný významný vliv na AUC ethinylestradiolu a AUC levonorgestrelu zvýšily 1,4násobně; klinické účinky na účinnost hormonální antikoncepce jsou nepravděpodobné. Nebyly pozorovány žádné relevantní změny farmakokinetiky netupitantu a palonosetronu.

Erythromycin a midazolam

Při souběžném podání netupitantu byla expozice erythromycinu zvýšená přibližně 1,3násobně a expozice midazolamu přibližně 2,4násobně. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné. Farmakokinetický profil netupitantu nebyl při souběžném podávání midazolamu ani erythromycinu ovlivněn. Potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4 (alprazolamu, triazolamu) je třeba zohlednit při souběžném podávání těchto léčivých látek a tobolek netupitantu/palonosetronu.

Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI a SNRI)

Po souběžném podání antagonistů 5-HT₃ receptorů a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI, například fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram nebo escitalopram a SNRI, například venlafaxin nebo duloxetin) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku přípravku Akynzeo

Netupitant je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4, a proto souběžné podání s léčivými přípravky, které inhibují nebo indukují aktivitu CYP3A4, může ovlivnit plazmatické koncentrace netupitantu. Vzhledem k tomu je třeba k souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) přistupovat s opatrností a souběžnému podání se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem) je třeba se vyhnout. Kromě toho je třeba tento léčivý přípravek používat s opatrností u pacientů souběžně užívajících perorálně podávané léčivé látky s úzkým terapeutickým rozmezím, které jsou primárně metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, například cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin.

Účinek ketokonazolu a rifampicinu

Podání ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4, společně s tobolkami netupitantu/palonosetronu zvýšilo AUC netupitantu 1,8násobně a maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) 1,3násobně v porovnání s podáním samotných tobolek netupitantu/palonosetronu. Souběžné podání s ketokonazolem nemělo vliv na farmakokinetiku palonosetronu.

Podání rifampicinu, induktoru CYP3A4, společně s přípravkem Akynzeo samotným snížilo AUC netupitantu 5,2násobně a C_{max} 2,6násobně. Souběžné podání rifampicinu nemělo vliv na farmakokinetiku palonosetronu. Vzhledem k tomu je třeba k souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) přistupovat s opatrností a souběžnému podání se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem) je třeba se vyhnout.

Další interakce

Interakce tobolek netupitantu/palonosetronu s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp, jsou nepravděpodobné. Netupitant není substrátem P-gp. Při podání netupitantu 8. den v 12denní léčbě digoxinem nebyly pozorovány žádné změny ve farmakokinetice digoxinu. Inhibice efluxního transportu prostřednictvím BCRP a glukuronidace pomocí izoenzymu UGT2B7 netupitantem a jeho metabolity je nepravděpodobná, a pokud nastane, je zřídka klinicky relevantní.

Údaje získané *in vitro* prokazují, že netupitant inhibuje UGT2B7; význam takového účinku v klinických podmínkách není stanoven. Při kombinaci netupitantu s perorálně podávaným substrátem tohoto enzymu (např. zidovudinem, kyselinou valproovou, morfinem) se doporučuje postupovat s opatrností.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že netupitant inhibuje efluxní transport zprostředkovaný BCRP. Klinický význam tohoto účinku není stanoven.

Údaje získané *in vitro* prokazují, že netupitant je inhibítozem P-gp. Ve studii provedené u zdravých dobrovolníků netupitant neovlivnil expozici digoxinu, substrátu P-gp, zatímco jeho C_{max} se zvýšila 1,09krát [90% CI, 0,9-1,31]. Není vyloučeno, že tento účinek může být výraznější, a potom i klinicky relevantní, u pacientů s nádorem, zejména u těch s abnormální funkcí ledvin. Proto se doporučuje postupovat s opatrností při souběžném podání netupitantu s digoxinem nebo s jinými substráty P-gp, jako je dabigatran nebo kolchicin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět / antikoncepce u žen

Ženy, které mohou otěhotnět, nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby tobolkami netupitantu/palonosetronu. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby tímto léčivým přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Netupitant

Údaje o podávání netupitantu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně teratogenních účinků u králíků bez limitu bezpečnosti (viz bod 5.3).

Palonosetron

Údaje o podávání palonosetronu těhotným ženám nejsou k dispozici. Údaje ze studií reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky palonosetronu (viz bod 5.3).

Tobolky netupitantu/palonosetronu jsou v těhotenství kontraindikovány (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se palonosetron nebo netupitant vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Tobolky netupitantu/palonosetronu se během kojení nemají podávat. Kojení má být během léčby tímto léčivým přípravkem a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Netupitant

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu.

Palonosetron

Ve studii na potkanech byla pozorována degenerace semenotvorného epitelu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tobolky netupitantu/palonosetronu mají mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jelikož může navozovat závrať, somnolenci nebo únavu, mají být pacienti upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, pokud se takové příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Častými nežádoucími účinky hlášenými při léčbě tobolkami netupitantu/palonosetronu byly bolest hlavy (3,6 %), zácpa (3,0 %) a únava (1,2 %).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence databáze MedDRA.

Pro vyjádření frekvence byla použita tato klasifikace:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$),

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$),

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

| Třída orgánového systému | Časté | Méně časté | Vzácné |
|--|--------------|---|---|
| <i>Infekce a infestace</i> | | | Cystitida |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | | Neutropenie | Leukopenie |
| | | Leukocytóza | Lymfocytóza |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | | Snížená chuť k jídlu | Hypokalemie |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | | Insomnie | Akutní psychóza |
| | | | Změněná nálada |
| | | | Porucha spánku |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | Bolest hlavy | Závrať | Hypoestezie |
| | | | Somnolence |
| <i>Poruchy oka</i> | | | Konjunktivitida |
| | | | Rozmazané vidění |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | | Vertigo | Tinitus |
| <i>Srdeční poruchy</i> | | Atrioventrikulární blokáda prvního stupně | Arytmie |
| | | Kardiomyopatie | Atrioventrikulární blokáda druhého stupně |
| | | Porucha vedení vzruchu | Blokáda levého raménka |
| | | Tachykardie | Blokáda pravého raménka |
| | | | Vady mitrální chlopně |
| | | | Ischemie myokardu |
| | | | Komorové extrasystoly |
| <i>Cévní poruchy</i> | | Hypertenze | Zarudnutí |
| | | | Hypotenze |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | | Škytavka | |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | Zácpa | Břišní distenze | Sucho v ústech |
| | | Bolest břicha | Dysfagie |
| | | Průjem | Říhání |
| | | Dyspepsie | Hemoroidy |
| | | Flatulence | Povleklý jazyk |
| | | Nauzea | Zvracení |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> | | Alopecie | Erytém |
| | | Kopřivka | Pruritus |
| | | | Vyrážka |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i> | | | Bolest zad |
| | | | Bolest v končetině |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě</i> | Únava | Astenie | Pocit horka |

| Třída orgánového systému | Časté | Méně časté | Vzácné |
|--------------------------|-------|---|--|
| | | | Nekardiální bolest na hrudi |
| | | | Neobvyklá chuť přípravku |
| <i>Vyšetření</i> | | Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz | Zvýšená hodnota bilirubinu v krvi |
| | | Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi | Zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy v krvi |
| | | Zvýšená hladina kreatininu v krvi | Zvýšená hodnota MB izoenzymu kreatinfosfokinázy v krvi |
| | | Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu | Zvýšená hodnota urey v krvi |
| | | | Deprese ST úseku na elektrokardiogramu |
| | | | Změny ST-T úseku na elektrokardiogramu |
| | | | Zvýšená hodnota myoglobinu v krvi |
| | | | Zvýšený počet neutrofilů |
| | | | Zvýšená hodnota troponinu |

Údaje po uvedení přípravku na trh naznačují, že profil nežádoucích účinků je obecně podobný profilu pozorovanému v klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Netupitant:

Žádné časté nežádoucí účinky nejsou připisovány netupitantu, nové složce fixní kombinace.

Palonosetron:

V souvislosti s palonosetronem v dávce 0,75 mg byly hlášeny případy zácpy se zaklíněnou stolicí, které vyžadovaly hospitalizaci.

Kromě toho byly jako nežádoucí účinky po perorálním podání palonosetronu hlášeny otok oka, dyspnoe a myalgie, které však nebyly pozorovány v průběhu vývoje tohoto léčivého přípravku. Všechny tyto účinky byly méně časté.

Po uvedení intravenózního palonosetronu na trh byly hlášeny velmi vzácné případy anafylaxe, anafylaktických/anafylaktoidních reakcí a šoku. Známky mohou zahrnovat kopřivku, svědění, angioedém, nízký krevní tlak, svíravý pocit v hrdle, svíravý pocit na hrudníku, dyspnoe, ztrátu vědomí.

Byly také hlášeny případy serotoninového syndromu. Známky mohou zahrnovat třes, agitovanost, pocení, myoklonické pohyby, hypertonii a horečku.

Tobolka s kombinací netupitantu a palonosetronu:

Tento léčivý přípravek může obsahovat stopové množství lecitinu, který pochází ze sóji. Proto mají být pacienti se známou přecitlivělostí na arašidy nebo sóju pečlivě sledováni z hlediska známek alergické reakce. Tyto známky mohou zahrnovat kopřivku, kožní vyrážku, svědění, potíže s dýcháním nebo polykáním, oteklá ústa, obličej, rty, jazyk nebo hrdlo a někdy i pokles krevního tlaku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na základě zkušeností se zdravými jedinci užívajícími perorálně netupitant 600 mg v kombinaci s palonosetronem 1,50 mg jsou potenciálními akutními příznaky předávkování bolest hlavy, závrať, zácpa, úzkost, palpitace, euforická nálada a bolest nohou. V případě předávkování je třeba ukončit léčbu tímto léčivým přípravkem, poskytnout obecnou podpůrnou léčbu a monitorovat pacienta. Z důvodu antiemetického působení netupitantu a palonosetronu nemusí být emeze vyvolaná určitým léčivým přípravkem účinná. Studie s dialýzou nebyly provedeny. Vzhledem k velkému distribučnímu objemu palonosetronu a netupitantu je však nepravděpodobné, že dialýza bude v léčbě předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika, antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů; ATC kód: A04AA55

Mechanismus účinku

Netupitant je selektivním antagonistou receptorů lidské substance P / neurokininu 1 (NK₁).

Palonosetron je antagonistou 5-HT₃ receptorů se silnou vazebnou afinitou k tomuto receptoru a malou nebo žádnou afinitou k jiným receptorům. Chemoterapeutické látky způsobují nauzeu a zvracení tím, že stimulují uvolňování serotoninu z enterochromafinních buněk tenkého střeva. Serotonin poté aktivuje 5-HT₃ receptory, které se nacházejí na vagových aferentních vláknech, a spouští zvrací reflex.

Opožděná emeze souvisela s aktivací tachykininových NK₁ receptorů (značně distribuovaných v centrálním a periferním nervovém systému) prostřednictvím substance P. Jak prokázaly *in vitro* a *in vivo* studie, netupitant inhibuje odpovědi zprostředkované substancí P.

Bylo prokázáno, že netupitant prostupuje hematoencefalickou bariérou s obsazeností NK₁ receptorů ve striatu 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % a 76,0 % za 6, 24, 48, 72, resp. 96 hodin po podání 300 mg netupitantu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou samostatných pivotních studiích bylo prokázáno, že perorálním podáním přípravku Akynzeo v kombinaci s dexamethasonem se předešlo akutní a opožděné nauzei a zvracení, které jsou spojeny s vysoce a středně emetogenní protinádorovou chemoterapií.

Studie vysoce emetogenní chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy – HEC)

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii s paralelními skupinami, která zahrnovala 694 pacientů, byla porovnána účinnost a bezpečnost jednorázových perorálních dávek netupitantu v kombinaci s perorálně podávaným palonosetronem a jednorázové perorální dávky palonosetronu u pacientů s nádorem podstupujících režim chemoterapie, který zahrnoval cisplatinu (medián dávky = 75 mg/m²). Účinnost přípravku Akynzeo byla hodnocena u 135 pacientů, kteří dostali jednu perorální dávku (300 mg

netupitantu a 0,5 mg palonosetronu) a u 136 pacientů, kteří dostali perorální dávku 0,5 mg palonosetronu samotného.

Léčebné režimy ve skupinách s přípravkem Akynzeo a s palonosetronem 0,5 mg jsou znázorněny v následující tabulce.

Tabulka 2: Režim perorální antiemetické léčby – studie HEC

| Léčebný režim | 1. den | 2. až 4. den |
|---------------|---|---------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg | Dexamethason 8 mg jednou denně |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg | Dexamethason 8 mg dvakrát denně |

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla četnost úplné odpovědi (*complete response* – CR), která byla definována jako žádná emetická epizoda, žádná záchranná medikace, do 120 hodin (fáze celkem) po zahájení podávání vysoce emetogenní chemoterapie.

Souhrn nejdůležitějších výsledků z této studie je uveden v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Podíl pacientů užívajících chemoterapii cisplatinou s odpovědí, podle léčebných skupin a fází

| | Akynzeo N = 135 % | Palonosetron 0,5 mg N = 136 % | Hodnota p |
|---|-------------------------|--|-----------|
| Primární cílový parametr | | | |
| Úplná odpověď Fáze celkem [§] | 89,6 | 76,5 | 0,004 |
| Hlavní sekundární cílové parametry | | | |
| Úplná odpověď | | | |
| Akutní fáze [‡] | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Opožděná fáze [†] | 90,4 | 80,1 | 0,018 |
| Žádná emeze | | | |
| Akutní fáze | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Opožděná fáze | 91,9 | 80,1 | 0,006 |
| Fáze celkem | 91,1 | 76,5 | 0,001 |
| Žádná významná nauzea | | | |
| Akutní fáze | 98,5 | 93,4 | 0,050 |
| Opožděná fáze | 90,4 | 80,9 | 0,004 |
| Fáze celkem | 89,6 | 79,4 | 0,021 |

[‡]Akutní fáze: 0 až 24 hodin po léčbě cisplatinou.

[†]Opožděná fáze: 25 až 120 hodin po léčbě cisplatinou.

[§]Celkem: 0 až 120 hodin po léčbě cisplatinou.

Studie středně emetogenní chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy – MEC)

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované klinické studii superiority s paralelními skupinami byla porovnána účinnost a bezpečnost jednorázové perorální dávky přípravku Akynzeo s jednorázovou perorální dávkou palonosetronu 0,5 mg u pacientů s nádorem, u nichž byl plánován první cyklus léčby maligního pevného nádoru antracyklinem a cyklofosfamidem. V době studie byly chemoterapeutické režimy zahrnující antracyklin a cyklofosfamid považovány za středně emetogenní. V nejnovějších doporučeních byly tyto režimy přesunuty do vysoce emetogenní kategorie.

Všichni pacienti dostali jednorázovou perorální dávku dexamethasonu.

Tabulka 4: Režim perorální antiemetické léčby – studie MEC

| Léčebný režim | 1. den | 2. až 3. den |
|---------------|---|--------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg | Žádná antiemetická léčba |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg | Žádná antiemetická léčba |

Po dokončení 1. cyklu měli pacienti možnost zúčastnit se prodloužení studie s několika cykly, v němž dostávali stejnou léčbu, ke které byli přiřazeni v 1. cyklu. Pro žádné pacienty nebyl předem stanoven žádný limit pro počet opakování po sobě následujících cyklů. Hodnocenou léčbu dostávalo celkem 1450 pacientů (přípravek Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725). Z celkového počtu dokončilo 1. cyklus 1438 pacientů (98,8 %) a 1286 pacientů; (88,4 %) pokračovalo v léčbě v rámci prodloužení s několika cykly. Celkem 907 pacientů (62,3 %) dokončilo prodloužení s několika cykly, v němž absolvovalo maximálně osm léčebných cyklů. Celkem 724 pacientů (99,9 %) bylo léčeno cyklofosfamidem. Všichni pacienti byli dále léčeni buď doxorubicinem (68,0 %), nebo epirubicinem (32,0 %).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla četnost CR v opožděné fázi, 25–120 hodin po zahájení podávání chemoterapie.

Souhrn nejdůležitějších výsledků z této studie je uveden v následující tabulce.

Tabulka 5: Podíl pacientů užívajících chemoterapii antracyklinem a cyklofosfamidem s odpovědí, podle léčebných skupin a fází – 1. Cyklus

| | Akynzeo N = 724 % | Palonosetron 0,5 mg N = 725 % | Hodnota p* |
|------------------------------------|-------------------------|--|------------|
| Primární cílový parametr | | | |
| Úplná odpověď | | | |
| Opožděná fáze [†] | 76,9 | 69,5 | 0,001 |
| Hlavní sekundární cílové parametry | | | |
| Úplná odpověď | | | |
| Akutní fáze [‡] | 88,4 | 85,0 | 0,047 |
| Fáze celkem [§] | 74,3 | 66,6 | 0,001 |
| Žádná emeze | | | |

| | Akynzeo N = 724 % | Palonosetron 0,5 mg N = 725 % | Hodnota p* |
|-----------------------|-------------------------|--|------------|
| Akutní fáze | 90,9 | 87,3 | 0,025 |
| Opožděná fáze | 81,8 | 75,6 | 0,004 |
| Fáze celkem | 79,8 | 72,1 | < 0,001 |
| Žádná významná nauzea | | | |
| Akutní fáze | 87,3 | 87,9 | Neuvedeno |
| Opožděná fáze | 76,9 | 71,3 | 0,014 |
| Fáze celkem | 74,6 | 69,1 | 0,020 |

* Hodnota p z Cochran-Mantel-Haenszelova testu, stratifikováno podle věkové skupiny a regionu.

‡ Akutní fáze: 0 až 24 hodin po podání antracyklinu a cyklofosfamidu.

† Opožděná fáze: 25 až 120 hodin po podání antracyklinu a cyklofosfamidu.

§ Celkem: 0 až 120 hodin po podání antracyklinu a cyklofosfamidu.

Pacienti pokračovali až 7 dalšími cykly chemoterapie v rámci prodloužení studie s několika cykly. Antiemetické působení přípravku Akynzeo bylo zachováno ve všech opakovaných cyklech u těch pacientů, kteří pokračovali v každém z několika cyklů.

Vliv nauzey a zvracení na každodenní život pacientů byl hodnocen pomocí dotazníku FLIE (*Functional Living Index–Emesis*). Podíl pacientů bez vlivu na každodenní život v hodnocení byl celkem o 6,3 % vyšší (hodnota p = 0,005) ve skupině s přípravkem Akynzeo (78,5 %) než ve skupině s palonosetronem (72,1 %).

Studie bezpečnosti s několika cykly u pacientů užívajících buď vysoce emetogenní chemoterapii, nebo středně emetogenní chemoterapii

V oddělené studii bylo celkem 413 pacientů, podstupujících úvodní a opakované cykly chemoterapie (zahrnující režim karboplatiny, cisplatiny, oxaliplatiny nebo doxorubicinu), randomizováno buď do skupiny s přípravkem Akynzeo (n = 309), nebo do skupiny s aprepitantem a palonosetronem (n = 104). V průběhu všech cyklů byla zachována bezpečnost a účinnost.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Akynzeo u všech podskupin pediatrické populace v prevenci akutní a opožděné nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a středně emetogenní protinádorovou chemoterapií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Netupitant

Údaje o absolutní biologické dostupnosti netupitantu u lidí nejsou k dispozici; podle údajů ze dvou studií s intravenózně podávaným netupitantem se odhaduje, že biologická dostupnost u lidí je vyšší než 60 %.

Ve studiích s jednorázovou perorální dávkou netupitantu byly jeho plazmatické hladiny měřitelné od 15 minut do 3 hodin po podání. Plazmatické koncentrace odpovídaly průběhu prvotní absorpce a dosahovaly hodnot C_{max} přibližně za 5 hodin. Při dávkách od 10 mg do 300 mg byl pozorován více než úměrný nárůst v parametrech C_{max} a AUC.

U 82 zdravých subjektů, kterým byla podána jednorázová perorální dávka netupitantu 300 mg, byla hodnota C_{max} netupitantu 486 ± 268 ng/ml (střední hodnota \pm směrodatná odchylka [SD]) s mediánem doby do maximální koncentrace (T_{max}) 5,25 hodiny; hodnota AUC byla $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml. V souhrnné analýze byla expozice netupitantu u žen vyšší než u mužů; C_{max} byla zvýšená 1,31násobně, AUC 1,02násobně a poločas byl zvýšený 1,36násobně. Po jídle s vysokým obsahem tuku se $AUC_{0-\infty}$ netupitantu zvýšila 1,1násobně a C_{max} 1,2násobně.

Palonosetron

Po perorálním podání je palonosetron dobře absorbován a jeho absolutní biologická dostupnost dosahovala 97 %. Po jednorázových perorálních dávkách za použití pufrovaného roztoku byly střední hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ palonosetronu u zdravých subjektů přímo úměrné dávce v rozsahu dávky 3,0–80 μ g/kg.

U 36 zdravých subjektů mužského a ženského pohlaví, kterým byla podána jednorázová perorální dávka palonosetronu 0,5 mg, byla hodnota C_{max} $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (střední hodnota \pm SD) s dobou do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) $5,1 \pm 1,7$ hodiny. U subjektů ženského pohlaví ($n = 18$) byla střední hodnota AUC o 35 % vyšší a střední hodnota C_{max} o 26 % vyšší než u subjektů mužského pohlaví ($n = 18$). U 12 pacientů s nádorem, kterým byla podána jednorázová perorální dávka palonosetronu 0,5 mg jednu hodinu před chemoterapií, byla hodnota C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a T_{max} $5,1 \pm 5,9$ hodiny. Hodnota AUC byla u pacientů s nádorem o 30 % vyšší než u zdravých subjektů. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemělo vliv na hodnoty C_{max} a AUC perorálně podaného palonosetronu.

Distribuce

Netupitant

Po podání jednorázové perorální dávky 300 mg pacientům s nádorem byla dispozice netupitantu charakterizována dvoukompartmentovým modelem s vypočteným mediánem systémové clearance 20,5 l/h a velkým distribučním objemem v centrálním kompartmentu (486 l). Vazba netupitantu a jeho dvou hlavních metabolitů M1 a M3 na lidské plazmatické bílkoviny je > 99 % při koncentracích v rozmezí od 10 do 1500 ng/ml. Třetí hlavní metabolit M2 se váže na plazmatické bílkoviny z > 97 %.

Palonosetron

Distribuční objem palonosetronu je přibližně $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Přibližně 62 % palonosetronu se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Netupitant

Při perorálních dávkách netupitantu 30 mg a více byly v lidské plazmě zjištěny tři metabolity (desmethyl derivát, M1; N-oxid derivát, M2; OH-methyl derivát, M3). *In vitro* studie metabolismu ukazují, že na metabolismu netupitantu se podílí CYP3A4 a v menší míře pak CYP2D6 a CYP2C9. Po podání jednorázové perorální dávky netupitantu 300 mg se střední poměr netupitant v plazmě / radioaktivita v plazmě v časovém období 96 hodin po podání dávky pohyboval v rozmezí od 0,13 do 0,49. Poměr byl závislý na čase a jeho hodnoty po uplynutí 24 hodin od podání dávky postupně klesaly; to naznačuje, že netupitant je rychle metabolizován. Střední hodnoty C_{max} výchozí látky byly přibližně 11 % pro M1, 47 % pro M2 a 16 % pro M3; M2 měl nejnižší hodnotu AUC ve vztahu k výchozí látce (14 %), zatímco hodnoty AUC pro M1 a M3 byly přibližně 29 %, resp. 33 % výchozí látky. Ve farmakodynamickém modelu se zvířaty prokázaly farmakologickou aktivitu všechny metabolity M1, M2 a M3, přičemž M3 byl nejpotentnějším a M2 nejméně aktivním metabolitem.

Palonosetron

Palonosetron je eliminován několika cestami a přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů: N-oxid-palonosetronu a 6-S-hydroxy-palonosetronu. Každý z těchto metabolitů má méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty 5-HT₃ receptorů. *In vitro* studie metabolismu ukazují, že na metabolismu palonosetronu se podílí CYP2D6

a v menší míře pak CYP3A4 a CYP1A2. Mezi klinickými farmakokinetickými parametry pomalých a rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 však nebyl významný rozdíl.

Eliminace

Netupitant

Po podání jednorázové dávky přípravku Akynzeo u pacientů s nádorem je netupitant z organismu eliminován multiexponenciálním způsobem se zdánlivým středním eliminačním poločasem 88 hodin.

Renální clearance není pro látky souvisejícími s netupitantem významnou eliminační cestou.

Střední frakce perorální dávky netupitantu vyloučeného močí v nezměněné formě je menší než 1 %; celkem 3,95 % radioaktivně značené dávky bylo zjištěno v moči a 70,7 % ve stolici.

Přibližně polovina radioaktivně značené dávky podané perorálně ve formě [¹⁴C]-netupitantu byla zjištěna v moči a ve stolici 120 hodin po podání. Odhaduje se, že eliminace oběma cestami je dokončena do 29.–30. dne po podání dávky.

Palonosetron

Po podání jednorázové perorální dávky 0,75 mg [¹⁴C]-palonosetronu šesti zdravým subjektům bylo močí vyloučeno 85 % až 93 % z celkové radioaktivně značené dávky a 5 % až 8 % bylo eliminováno stolicí. Množství nezměněného palonosetronu vyloučené močí představovalo přibližně 40 % podané dávky. Terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) palonosetronu u zdravých subjektů, kterým byly podány tobolky palonosetronu 0,5 mg, byl 37 ± 12 hodin (střední hodnota \pm SD) a $t_{1/2}$ u pacientů s nádorem byl 48 ± 19 hodin. Po intravenózním podání jednorázové dávky palonosetronu přibližně 0,75 mg zdravým subjektům byla celková tělesná clearance palonosetronu 160 ± 35 ml/h/kg (střední hodnota \pm SD) a renální clearance byla $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Netupitant

Maximální koncentrace a celková expozice netupitantu byly zvýšené u subjektů s mírnou ($n = 8$), středně těžkou ($n = 8$) a těžkou ($n = 2$) poruchou funkce jater v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty, ačkoli existovala značná individuální variabilita jak u subjektů s poruchou funkce jater, tak u zdravých subjektů. Expozice netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty byla u subjektů s mírnou poruchou funkce jater o 11 %, 28 %, resp. 19 % vyšší a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 70 %, 88 %, resp. 143 % vyšší. Proto není nutná žádná úprava dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre ≥ 9) jsou omezené.

Palonosetron

Porucha funkce jater nemá významný vliv na celkovou tělesnou clearance palonosetronu v porovnání se zdravými subjekty. Přestože terminální eliminační poločas a střední systémová expozice palonosetronu jsou u subjektů s těžkou poruchou funkce jater zvýšené, není to důvodem pro snížení dávky.

Porucha funkce ledvin

Netupitant

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící netupitant u pacientů s poruchou funkce ledvin. Ve studii ADME bylo méně než 5 % všech látek souvisejících s netupitantem vyloučeno močí a méně než 1 % dávky netupitantu bylo eliminováno močí v nezměněné formě; proto by měla být jakákoli akumulace netupitantu nebo jeho metabolitů po jednorázové dávce zanedbatelná. Kromě toho populační farmakokinetická studie neprokázala žádnou korelaci mezi farmakokinetickými parametry netupitantu a markery renální dysfunkce.

Palonosetron

Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin nemá významný vliv na farmakokinetické parametry palonosetronu. Celková systémová expozice po intravenózním podání palonosetronu vzrostla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přibližně o 28 % oproti zdravým subjektům. V populační farmakokinetické studii měli pacienti se sníženou clearance kreatininu také sníženou clearance palonosetronu; toto snížení by však nemělo vést k významné změně v expozici palonosetronu.

Přípravek Akynzeo lze tedy pacientům s poruchou funkce ledvin podávat bez úpravy dávkování.

Ani netupitant, ani palonosetron nebyly hodnoceny u pacientů s konečným stadiem renálního onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Palonosetron

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Neklinické studie naznačují, že palonosetron (pouze ve velmi vysokých koncentracích) může blokovat iontové kanály podílející se na ventrikulární depolarizaci a repolarizaci a prodloužit dobu trvání akčního potenciálu. Degenerace semenotvorného epitelu spojená s palonosetronem byla pozorována po studii toxicity s opakovanými perorálními dávkami u potkanů trvající jeden měsíc. Studie na zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. O průchodu přes placentu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 4.6). Palonosetron není mutagenní. Vysoké dávky palonosetronu (jedna dávka vedoucí nejméně k 15násobku terapeutické expozice u člověka) podávané denně po dobu dvou let způsobily zvýšenou četnost výskytu nádorů jater, endokrinních novotvarů (ve štítné žláze, hypofýze, slinivce břišní, dřeni nadledvin) a kožních nádorů u potkanů, nikoli však u myši. Základní mechanismy nejsou plně objasněny, ale kvůli vysokým použitým dávkám a proto, že tento léčivý přípravek je určen k jednorázové aplikaci u člověka, nepovažují se tyto nálezy za relevantní pro klinické použití.

Netupitant a kombinace s palonosetronem

Účinky v neklinických farmakologických studiích bezpečnosti a toxicity po jednorázovém a opakovaném podání byly pozorovány pouze po expozicích převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Fosfolipidóza (pěnové makrofágy) byla pozorována u potkanů a psů po opakovaném podání netupitantu. Účinky byly reverzibilní nebo částečně reverzibilní po období rekonvalescence. Významnost těchto zjištění pro člověka není známa.

Neklinické studie naznačují, že netupitant a jeho metabolity a kombinace s palonosetronem (pouze ve velmi vysokých koncentracích) mohou blokovat iontové kanály podílející se na ventrikulární depolarizaci a repolarizaci a prodloužit dobu trvání akčního potenciálu. Reprodukční studie netupitantu na zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, porod nebo postnatální vývoj. Zvýšená incidence abnormalit polohy končetin a tlapek plodu, srůstu sternu a ageneze přídatného laloku plic byla pozorována po každodenním podávání netupitantu králíkům v dávkách 10 mg/kg/den a vyšších během období organogeneze. V pilotní studii zjišťující rozmezí dávek u králíků byly u čtyř plodů z jednoho vrhu ze skupiny s dávkou 30 mg/kg/den pozorovány rozštěp patra, mikroftalmie a afakie. Relevance těchto zjištění pro člověka není známa. O průchodu přes placentu a laktaci nejsou k dispozici žádné údaje ze studií netupitantu na zvířatech. Netupitant není mutagenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tvrdé tobolky:

Tablety netupitantu

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sacharosa-laurát

Povidon K30

Sodná sůl kroskarmelosy

Hydrát koloidního oxidu křemičitého Natrium-stearyl-fumarát

Magnesium-stearát

Měkká tobolka palonosetronu

Obsah tobolky

Glycerol-monooktanodekanoát (typ I)

Glycerol

Polyglycerol(3)-monooleát Čištěná voda

Butylhydroxyanisol (E320)

Obal tobolky

Želatina

Glycerol

Sorbitol

1,4-sorbitan

Oxid titaničitý (E171)

Obal tvrdé tobolky:

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Barva na potisk:

Šelak (částečně esterifikovaný)

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr.

Velikost balení: jedna tvrdá tobolka nebo 4 x 1 tvrdá tobolka v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. května 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 9. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje fosnetupitanti chloridi hydrochloridum ekvivalentní fosnetupitantum 235 mg, což odpovídá netupitantum 197,5 mg, a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní palonosetronum 0,25 mg.

Po rekonstituci a naředění obsahuje 1 ml roztoku fosnetupitantum 4,7 mg, což odpovídá netupitantum 3,95 mg a palonosetronum 0,005 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 24,8 mg sodíku.

Po rekonstituci a naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje konečný roztok přibližně 202 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý amorfní prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých:

- k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině,
- k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 235 mg/0,25 mg (obsah jedné injekční lahvičky prášku, rekonstituované a naředěné) podané jako infuze po dobu 30 minut, přibližně 30 minut před zahájením každého cyklu chemoterapie (viz bod 6.6).

Na konci infuze propláchněte infuzní set stejným nosičem léčivého přípravku, aby bylo zajištěno úplné podání léčivého přípravku.

Doporučenou perorální dávku dexamethasonu při souběžném podávání kombinace fosnetupitantu a palonosetron-hydrochloridu je třeba snížit přibližně o 50 % (viz bod 4.5 a harmonogram podávání v klinických studiích v bodě 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování. Při používání tohoto léčivého přípravku u pacientů starších 75 let je nutná opatrnost vzhledem k dlouhému poločasu léčivých látek a omezených zkušeností u této populace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování považována za nezbytnou. Vylučování netupitantu renální cestou je zanedbatelné. Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin nemá významný vliv na farmakokinetické parametry palonosetronu. Celková systémová expozice po intravenózním podání palonosetronu vzrostla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přibližně o 28 % oproti zdravým subjektům. Farmakokinetika palonosetronu ani netupitantu nebyla hodnocena u subjektů v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu. O účinnosti ani bezpečnosti kombinace fosnetupitantu a palonosetron-hydrochloridu u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje; proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5–8) není nutná žádná úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre ≥ 9) jsou omezené. Jelikož použití tohoto léčivého přípravku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být spojeno se zvýšenou expozicí netupitantu, je třeba léčivý přípravek u těchto pacientů používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Akynzeo u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se podává intravenózně. K intravenóznímu podání se přednostně používá intravenózní infuze podávaná po dobu 30 minut (viz bod 6.6).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zácpa

Jelikož palonosetron může prodloužit dobu průchodu tlustým střevem, je třeba pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce po podání přípravku sledovat (viz bod 4.8).

Serotoninový syndrom

Případy serotoninového syndromu byly hlášeny při použití antagonistů 5-HT₃ buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími serotonergními léčivými přípravky, včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitor* –

SNRI). Doporučuje se u pacientů odpovídajícím způsobem sledovat výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

Byla provedena studie EKG s dospělými zdravými dobrovolníky mužského a ženského pohlaví, kterým byl perorálně podán netupitant v dávce buď 200 mg, nebo 600 mg, v kombinaci s perorálně podaným palonosetronem v dávce 0,5 mg, resp. 1,5 mg. Studie neprokázala žádné klinicky významné účinky na parametry EKG: největší bodový odhad placebo a vstupního korigovaného QTc intervalu byl 7,0 ms (jednostranná horní mez 95% intervalu spolehlivosti 8,8 ms), který byl pozorován 16 hodin po podání větších než terapeutických dávek (600 mg netupitantu a 1,5 mg palonosetronu). Horní mez 95% intervalu spolehlivosti bodových odhadů placebo a vstupního korigovaného QTc intervalu byla stabilně pod 10 ms ve všech časových bodech po dobu 2 dní po podání léčivého přípravku ve studii.

Vzhledem k tomu, že kombinace netupitantu a palonosetron-hydrochloridu obsahuje antagonistu 5-HT₃ receptorů, je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval nebo u nichž je rozvoj prodlouženého QT intervalu pravděpodobný. Patří sem pacienti s prodloužením QT intervalu v důsledku elektrolytové dysbalance, městnavého srdečního selhání, bradyarymie či poruch vedení vzruchu v osobní nebo rodinné anamnéze a pacienti užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení QT intervalu nebo elektrolytové dysbalanci. Před podáním přípravku je třeba upravit hypokalemii a hypomagnezemii.

Tento přípravek se nemá k prevenci nauzey a zvracení používat ve dnech po chemoterapii, pokud jeho použití nesouvisí s dalším podáním chemoterapie.

Přípravek se nemá používat po chemoterapii k léčbě nauzey a zvracení.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba dbát opatrnosti, neboť údaje u těchto pacientů jsou omezené.

Tento léčivý přípravek je třeba používat s opatrností u pacientů souběžně užívajících perorálně podávané léčivé látky, které jsou primárně metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a mají úzké terapeutické rozmezí (viz bod 4.5).

Chemoterapeutika, která jsou substráty CYP3A4

Netupitant je středně silným inhibitorem CYP3A4 a může zvyšovat expozici chemoterapeutických léčiv, která jsou substráty CYP3A4, např. docetaxelu (viz bod 4.5). Proto je třeba u pacientů sledovat známky zvýšené toxicity chemoterapeutik, která jsou substrátem CYP3A4, včetně irinotekanu. Kromě toho může netupitant také ovlivňovat účinnost chemoterapeutik, která se aktivují metabolismem CYP3A4.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 24,8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,24 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Po rekonstituci a naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje konečný roztok přibližně 202 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 10,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Pokud se fosnetupitant podává intravenózně, přeměňuje se rychle na netupitant. Interakce s jinými léčivými přípravky po intravenózním podání fosnetupitantu jsou pravděpodobnější u léčivých látek, které interagují s perorálně podaným netupitatem. Následující informace byly získány ze studií provedených s perorálně podávaným netupitatem a studií provedených s intravenózně podávaným fosnetupitatem.

U člověka je netupitant eliminován zejména jaterním metabolismem zprostředkovaným CYP3A4 a v zanedbatelné míře renální exkrecí. Netupitant v dávce 300 mg je u člověka substrátem a středně silným inhibitorem CYP3A4. Palonosetron je z organismu eliminován renální exkrecí i metabolickou cestou, která je zprostředkována několika CYP enzymy cytochromu P450. Palonosetron je metabolizován zejména prostřednictvím CYP2D6 s mírným přispěním izoenzymů CYP3A4 a CYP1A2. Dle studií *in vitro* palonosetron při klinicky relevantních koncentracích neinhibuje ani neindukuje izoenzym cytochromu P450.

Interakce mezi perorálně podaným netupitatem a perorálně podaným palonosetronem

Mezi perorálně podaným netupitatem a perorálně podaným palonosetronem nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Interakce se substráty CYP3A4

Dexamethason

Souběžné podání jedné dávky netupitantu 300 mg perorálně nebo jedné dávky fosnetupitantu 235 mg intravenózně při léčbě dexamethasonem (1. den 20 mg, poté od 2. do 4. dne 8 mg dvakrát denně) významně zvýšilo expozici dexamethasonu úměrně času a dávce. Při souběžném podání netupitantu 300 mg nebo fosnetupitantu 235 mg se plochy pod křivkou koncentrací v čase $AUC_{84-\infty}$ (4. den) dexamethasonu zvýšily 2,4násobně. Farmakokinetický profil netupitantu při podání v kombinaci s dexamethasonem zůstal nezměněný. Proto je třeba při souběžném podávání s kombinací fosnetupitantu a palonosetron-hydrochloridu snížit perorální dávku dexamethasonu přibližně o 50 % (viz bod 4.2).

Chemoterapeutické léčivé přípravky (docetaxel, etoposid, cyklofosfamid)

Při souběžném podání s tobolkami netupitantu/palonosetronu došlo ke zvýšení expozic docetaxelu o 37 % a etoposidu o 21 %. V případě cyklofosfamidu nebyl po souběžném podání s netupitatem pozorován žádný konzistentní účinek.

Perorální antikoncepce

Podání tobolek netupitantu/palonosetronu s jednou perorální dávkou ethinylestradiolu 60 µg a levonorgestrelu 300 µg nemělo žádný významný vliv na AUC ethinylestradiolu a AUC levonorgestrelu zvýšilo 1,4násobně; klinické účinky na účinnost hormonální antikoncepce jsou nepravděpodobné. Nebyly pozorovány žádné relevantní změny farmakokinetiky netupitantu a palonosetronu.

Erythromycin a midazolam

Při souběžném podání netupitantu užívaného perorálně byla expozice erythromycinu zvýšená přibližně 1,3násobně a expozice midazolamu přibližně 2,4násobně. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné. Farmakokinetický profil netupitantu nebyl při souběžném podávání midazolamu ani erythromycinu ovlivněn. Potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4 (alprazolamu, triazolamu) je třeba zohlednit při souběžném podávání těchto léčivých látek a kombinace netupitantu a palonosetron-hydrochloridu.

Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI a SNRI)

Po souběžném podání antagonistů 5-HT₃ receptorů a dalších serotonergních léčivých přípravků (včetně SSRI, například fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram nebo escitalopram a SNRI, například venlafaxin nebo duloxetin) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku přípravku Akynzeo

Netupitant je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4, a proto souběžné podání s léčivými přípravky, které inhibují nebo indukují aktivitu CYP3A4, může ovlivnit plazmatickou koncentraci netupitantu. Vzhledem k tomu je třeba k souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) přistupovat s opatrností a souběžnému podání se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem) je třeba se vyhnout. Navíc je tento léčivý přípravek třeba používat s opatrností u pacientů souběžně užívajících perorálně podávané léčivé látky, které jsou primárně metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a mají úzké terapeutické rozmezí, například cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin.

Účinek ketokonazolu a rifampicinu

Podání ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4, společně s perorálně užívanými tobolkami netupitantu/palonosetronu zvýšilo AUC netupitantu 1,8násobně a maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) 1,3násobně v porovnání s podáním přípravku Akynzeo samotným. Souběžné podání s ketokonazolem nemělo vliv na farmakokinetiku palonosetronu. Podání rifampicinu, induktoru CYP3A4, společně se samotným přípravkem Akynzeo užívaným perorálně snížilo AUC netupitantu 5,2násobně a C_{max} 2,6násobně. Souběžné podání rifampicinu nemělo vliv na farmakokinetiku palonosetronu. Vzhledem k tomu je třeba k souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) přistupovat s opatrností a souběžnému podání se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem) je třeba se vyhnout.

Další interakce

Interakce fosnetupitantu/palonosetronu prášku pro koncentrát pro infuzní roztok s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp, jsou nepravděpodobné. Netupitant není substrátem P-gp. Při podání netupitantu 8. den v 12denní léčbě digoxinem nebyly pozorovány žádné změny ve farmakokinetice digoxinu.

Inhibice efluxního transportéru BCRP fosnetupitantem, netupitantem a jeho metabolity je nepravděpodobná a pokud nastane, je zřídka klinicky relevantní.

Údaje získané *in vitro* prokazují, že fosnetupitant inhibuje UGT2B7/UGT2B15 a netupitant inhibuje UGT2B7, význam takového účinku v klinických podmínkách není stanoven. Proto se při kombinaci netupitantu a fosnetupitantu s perorálně podávaným substrátem tohoto enzymu (např. zidovudinem, kyselinou valproovou, morfinem) doporučuje postupovat s opatrností.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že netupitant inhibuje efluxní transport zprostředkovaný BCRP. Klinický význam tohoto účinku není stanoven.

Údaje získané *in vitro* prokazují, že netupitant je inhibítozem P-gp. Ve studii provedené u zdravých dobrovolníků netupitant neovlivnil expozici digoxinu, substrátu P-gp, zatímco jeho C_{max} se zvýšila 1,09krát [90% CI, 0,9-1,31]. Není vyloučeno, že tento účinek může být výraznější, a tedy klinicky relevantnější, u pacientů s nádorem, zejména u těch s abnormální funkcí ledvin. Proto se doporučuje postupovat s opatrností při souběžném podání netupitantu s digoxinem nebo s jinými substráty P-gp, jako je dabigatran nebo kolchicin.

Farmakodynamické interakce

Přípravek Akynzeo obsahuje antagonistu 5-HT₃ receptoru, palonosetron, který může zvýšit prodloužení QT intervalu. Při současném použití s léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, včetně, ale ne výhradně, levofloxacinu, amytriptylinu, alfuzosinu, azythromycinu, oxidu arsenitého, je proto třeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Kromě toho se doporučuje opatrnost v případě použití fosnetupitantu/palonosetronu současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají hypokalemii, například ampicilinem, albuterolem, terbutalinem, furosemidem, thiazidem nebo bradykardií, například beta blokátory, verapamilem, diltiazemem, digitalisem, antiarytmiky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku nesmí být během léčby fosnetupitantem/palonosetronem, práškem pro koncentrát pro infuzní roztok, těhotné ani nesmí otěhotnět. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby tímto léčivým přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Fosnetupitant

Údaje o podávání fosnetupitantu nebo netupitantu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně teratogenních účinků u králíků bez limitu bezpečnosti (viz bod 5.3).

Palonosetron

Údaje o podávání palonosetronu těhotným ženám nejsou k dispozici. Údaje o reprodukční toxicitě u zvířat nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky palonosetronu (viz bod 5.3).

Přípravek Akynzeo je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se palonosetron nebo netupitant vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Akynzeo se během kojení nemá podávat. Kojení má být během léčby tímto léčivým přípravkem a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Fosnetupitant

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu.

Palonosetron

Ve studiích na potkaních byla pozorována degenerace semenotvorného epitelu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Akynzeo má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jelikož může navozovat závrať, somnolenci nebo únavu, mají být pacienti upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, pokud se takové příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Častými nežádoucími účinky hlášenými při léčbě přípravkem Akynzeo byly bolest hlavy (3,6 %), zácpa (3,0 %) a únava (1,2 %). Žádné z těchto příhod nebyly závažné.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence databáze MedDRA.

Pro vyjádření frekvence byla použita tato klasifikace:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$),

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$),

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

| Třída orgánového systému | Časté | Méně časté | Vzácné |
|---|--------------|---|---|
| <i>Infekce a infestace</i> | | | Cystitida |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | | Neutropenie | Leukopenie |
| | | Leukocytóza | Lymfocytóza |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | | Snížená chuť k jídlu | Hypokalemie |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | | Insomnie | Akutní psychóza |
| | | | Změněná nálada |
| | | | Porucha spánku |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | Bolest hlavy | Závrať | Hypoestezie |
| | | | Somnolence |
| <i>Poruchy oka</i> | | | Konjunktivitida |
| | | | Rozmazané vidění |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | | Vertigo | Tinitus |
| <i>Srdeční poruchy</i> | | Atrioventrikulární blokáda prvního stupně | Arytmie |
| | | Kardiomyopatie | Atrioventrikulární blokáda druhého stupně |
| | | Porucha vedení vzruchu | Blokáda levého raménka |
| | | Tachykardie | Blokáda pravého raménka |
| | | | Vady mitrální chlopně |
| | | | Ischemie myokardu |
| | | | Komorové extrasystoly |
| <i>Cévní poruchy</i> | | Hypertenze | Zarudnutí |
| | | | Hypotenze |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | | Škytavka | |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | Zácpa | Břišní distenze | Sucho v ústech |
| | | Bolest břicha | Dysfagie |
| | | Průjem | Řihání |
| | | Dyspepsie | Hemoroidy |
| | | Flatulence | Povleklý jazyk |
| | | Nauzea | Zvracení |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | | Alopecie | Erytém |
| | | Kopřivka | Pruritus |
| | | | Vyrážka |
| <i>Poruchy svalové</i> | | | Bolest zad |

| Třída orgánového systému | Časté | Méně časté | Vzácné |
|--|--------------|--|--|
| <i>a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | | | Bolest v končetině |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | Únava | Astenie | Pocit horka |
| | | | Nekardiální bolest na hrudi |
| | | | Neobvyklá chuť přípravku |
| <i>Vyšetření</i> | | Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz | Zvýšená hodnota bilirubinu v krvi |
| | | Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi | Zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy v krvi |
| | | Zvýšená hladina kreatininu v krvi | Zvýšená hodnota MB izoenzymu kreatinfosfokinázy v krvi |
| | | Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu | Zvýšená hodnota urey v krvi |
| | | | Deprese ST úseku na elektrokardiogramu |
| | | | Změny ST-T úseku na elektrokardiogramu |
| | | | Zvýšená hodnota myoglobinu v krvi |
| | | | Zvýšený počet neutrofilů |
| | | | Zvýšená hodnota troponinu |

Údaje po uvedení přípravku na trh naznačují, že profil nežádoucích účinků je obecně podobný profilu pozorovanému v klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Netupitant:

Žádné časté nežádoucí účinky nejsou připisovány netupitantu, nové složce fixní kombinace.

Palonosetron:

V souvislosti s palonosetronem v dávce 0,75 mg byly hlášeny případy zácpy se zaklíněnou stolicí, které vyžadovaly hospitalizaci.

Kromě toho byly jako nežádoucí účinky po perorálním podání palonosetronu hlášeny otok oka, dyspnoe a myalgie, které však nebyly pozorovány v průběhu vývoje kombinace netupitantu a palonosetron-hydrochloridu. Všechny tyto účinky byly méně časté.

U palonosetronu podávaného intravenózně byly hlášeny po jeho uvedení na trh velmi vzácné případy anafylaxe, anafylaktických/anafylaktoidních reakcí a šoku. Znamky mohou zahrnovat kopřivku, svědění, angioedém, nízký krevní tlak, tíseň v hrdle, tíseň na hrudi, dyspnoe, ztrátu vědomí.

V souvislosti s podáním samotného palonosetronu byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Znamky mohou zahrnovat třes, rozrušení, pocení, myoklonické pohyby, hypertonií a horečku.

Bezpečnostní profil přípravku Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok byl podobný profilu pozorovanému u přípravku Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé tobolky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na základě zkušeností se zdravými jedinci užívajícími perorálně netupitant 600 mg v kombinaci s palonosetronem 1,50 mg jsou potenciálními akutními příznaky předávkování bolest hlavy, závrať, zácpa, úzkost, palpitace, euforická nálada a bolest nohou. V případě předávkování je třeba ukončit léčbu tímto léčivým přípravkem, poskytnout obecnou podpůrnou léčbu a monitorovat pacienta. Z důvodu antiemetického působení netupitantu a palonosetronu nemusí být emeze vyvolaná určitým léčivým přípravkem účinná. Studie s dialýzou nebyly provedeny. Vzhledem k velkému distribučnímu objemu palonosetronu a netupitantu je však nepravděpodobné, že dialýza bude v léčbě předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika, antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů; ATC kód: A04AA55

Mechanismus účinku

Netupitant je selektivním antagonistou receptorů lidské substance P / neurokininu 1 (NK₁).

Fosnetupitant je prolečivo netupitantu a při intravenózním podání se rychle přeměňuje na netupitant (viz bod 5.2).

Palonosetron je antagonistou 5-HT₃ receptorů se silnou vazebnou afinitou k tomuto receptoru a malou nebo žádnou afinitou k jiným receptorům. Chemoterapeutické látky způsobují nauzeu a zvracení tím, že stimulují uvolňování serotoninu z enterochromafinních buněk tenkého střeva. Serotonin poté aktivuje 5-HT₃ receptory, které se nacházejí na vagových aferentních vláknech, a spouští zvracívý reflex.

Oddálená emeze souvisela s aktivací tachykininových NK₁ receptorů (značně distribuovaných v centrálním a periferním nervovém systému) prostřednictvím substance P. Jak prokázaly *in vitro* a *in vivo* studie, netupitant inhibuje odpovědi zprostředkované substancí P.

Bylo prokázáno, že netupitant prostupuje hematoencefalickou bariérou s obsazeností NK₁ receptorů ve striatu 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % a 76,0 % za 6, 24, 48, 72, resp. 96 hodin po podání 300 mg netupitantu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou samostatných pivotních studiích bylo prokázáno, že perorálním podáním přípravku Akynzeo v kombinaci s dexamethasonem se předešlo akutní a oddálené nauzei a zvracení, které jsou spojeny s vysoce a středně emetogenní protinádorovou chemoterapií.

Studie vysoce emetogenní chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy – HEC)

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii s paralelními skupinami, která zahrnovala 694 pacientů, byla porovnána účinnost a bezpečnost jednorázových perorálních dávek netupitantu v kombinaci s perorálně podávaným palonosetronem a jednorázové perorální dávky palonosetronu u pacientů s nádorem podstupujících režim chemoterapie, který zahrnoval cisplatinu (medián dávky = 75 mg/m²). Účinnost přípravku Akynzeo byla hodnocena u 135 pacientů, kteří dostali jednu perorální dávku (300 mg netupitantu a 0,5 mg palonosetronu) a u 136 pacientů, kteří dostali perorální dávku 0,5 mg palonosetronu samotného.

Léčebné režimy ve skupinách s přípravkem Akynzeo a s palonosetronem 0,5 mg jsou znázorněny v tabulce 2 níže.

Tabulka 2: Režim perorální antiemetické léčby – studie HEC

| Léčebný režim | 1. den | 2. až 4. den |
|---------------|---|---------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg | Dexamethason 8 mg jednou denně |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg | Dexamethason 8 mg dvakrát denně |

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla četnost úplné odpovědi (*complete response* – CR), která byla definována jako žádná emetická epizoda, žádná záchranná medikace, do 120 hodin (fáze celkem) po zahájení podávání vysoce emetogenní chemoterapie.

Souhrn nejdůležitějších výsledků z této studie je uveden v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Podíl pacientů užívajících chemoterapii cisplatinou s odpovědí, podle léčebných skupin a fází

| | Akynzeo N = 135 % | Palonosetron 0,5 mg N = 136 % | Hodnota p |
|---|-------------------------|--|-----------|
| Primární cílový parametr | | | |
| Úplná odpověď Fáze celkem [§] | 89,6 | 76,5 | 0,004 |
| Hlavní sekundární cílové parametry | | | |
| Úplná odpověď | | | |
| Akutní fáze [‡] | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Pozdní fáze [†] | 90,4 | 80,1 | 0,018 |
| Žádná emeze | | | |
| Akutní fáze | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Pozdní fáze | 91,9 | 80,1 | 0,006 |
| Fáze celkem | 91,1 | 76,5 | 0,001 |
| Žádná významná nauzea | | | |
| Akutní fáze | 98,5 | 93,4 | 0,050 |

| | Akynzeo N = 135 % | Palonosetron 0,5 mg N = 136 % | Hodnota p |
|-------------|-------------------------|--|-----------|
| Pozdní fáze | 90,4 | 80,9 | 0,004 |
| Fáze celkem | 89,6 | 79,4 | 0,021 |

‡Akutní fáze: 0 až 24 hodin po léčbě cisplatinou.

†Pozdní fáze: 25 až 120 hodin po léčbě cisplatinou.

§Celkem: 0 až 120 hodin po léčbě cisplatinou.

Studie středně emetogenní chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy – MEC)

V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované klinické studii superiority s paralelními skupinami byla porovnána účinnost a bezpečnost jednorázové perorální dávky přípravku Akynzeo s jednorázovou perorální dávkou palonosetronu 0,5 mg u pacientů s nádorem, u nichž byl plánován první cyklus léčby maligního pevného nádoru antracyklinem a cyklofosfamidem. V době studie byly chemoterapeutické režimy zahrnující antracyklin a cyklofosfamid považovány za středně emetogenní. V nejnovějších doporučeních byly tyto režimy přesunuty do vysoce emetogenní kategorie.

Všichni pacienti dostali jednorázovou perorální dávku dexamethasonu.

Tabulka 4: Režim perorální antiemetické léčby – studie MEC

| Léčebný režim | 1. den | 2. až 3. den |
|---------------|---|--------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexamethason 12 mg | Žádná antiemetická léčba |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexamethason 20 mg | Žádná antiemetická léčba |

Po dokončení 1. cyklu měli pacienti možnost zúčastnit se prodloužení studie s několika cykly, v němž dostávali stejnou léčbu, ke které byli přiřazeni v 1. cyklu. Pro žádné pacienty nebyl předem stanoven žádný limit pro počet opakování po sobě následujících cyklů. Hodnocenou léčbu dostávalo celkem 1450 pacientů (přípravek Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725). Z celkového počtu dokončilo 1. cyklus 1438 pacientů (98,8 %) a 1286 pacientů; (88,4 %) pokračovalo v léčbě v rámci prodloužení s několika cykly. Celkem 907 pacientů (62,3 %) dokončilo prodloužení s několika cykly, v němž absolvovalo maximálně osm léčebných cyklů. Celkem 724 pacientů (99,9 %) bylo léčeno cyklofosfamidem. Všichni pacienti byli dále léčeni buď doxorubicinem (68,0 %), nebo epirubicinem (32,0 %).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla četnost CR v pozdní fázi, 25–120 hodin po zahájení podávání chemoterapie.

Souhrn nejdůležitějších výsledků z této studie je uveden v tabulce 5 níže.

Tabulka 5: Podíl pacientů užívajících chemoterapii antracyklinem a cyklofosfamidem s odpovědí, podle léčebných skupin a fází – 1. Cyklus

| | Akynzeo N = 724 % | Palonosetron 0,5 mg N = 725 % | Hodnota p* |
|------------------------------------|-------------------------|--|------------|
| Primární cílový parametr | | | |
| Úplná odpověď | | | |
| Pozdní fáze [†] | 76,9 | 69,5 | 0,001 |
| Hlavní sekundární cílové parametry | | | |
| Úplná odpověď | | | |
| Akutní fáze [‡] | 88,4 | 85,0 | 0,047 |
| Fáze celkem [§] | 74,3 | 66,6 | 0,001 |
| Žádná emeze | | | |
| Akutní fáze | 90,9 | 87,3 | 0,025 |
| Pozdní fáze | 81,8 | 75,6 | 0,004 |
| Fáze celkem | 79,8 | 72,1 | < 0,001 |
| Žádná významná nauzea | | | |
| Akutní fáze | 87,3 | 87,9 | Neuvedeno |
| Pozdní fáze | 76,9 | 71,3 | 0,014 |
| Fáze celkem | 74,6 | 69,1 | 0,020 |

* Hodnota p z Cochran-Mantel-Haenszelova testu, stratifikováno podle věkové skupiny a regionu.

[‡] Akutní fáze: 0 až 24 hodin po podání antracyklinu a cyklofosfamidu.

[†] Pozdní fáze: 25 až 120 hodin po podání antracyklinu a cyklofosfamidu.

[§] Celkem: 0 až 120 hodin po podání antracyklinu a cyklofosfamidu.

Pacienti pokračovali až 7 dalšími cykly chemoterapie v rámci prodloužení studie s několika cykly. Antiemetické působení přípravku Akynzeo bylo zachováno ve všech opakovaných cyklech u těch pacientů, kteří pokračovali v každém z několika cyklů.

Vliv nauzey a zvracení na každodenní život pacientů byl hodnocen pomocí dotazníku FLIE (*Functional Living Index-Emesis*). Podíl pacientů bez vlivu na každodenní život v hodnocení byl celkem o 6,3 % vyšší (hodnota p = 0,005) ve skupině s přípravkem Akynzeo (78,5 %) než ve skupině s palonosetronem (72,1 %).

Studie bezpečnosti s několika cykly u pacientů užívajících buď vysoce emetogenní chemoterapii, nebo středně emetogenní chemoterapii

V oddělené studii bylo celkem 413 pacientů, podstupujících úvodní a opakované cykly chemoterapie (zahrnující režim karboplatiny, cisplatiny, oxaliplatiny nebo doxorubicinu), randomizováno buď do skupiny s přípravkem Akynzeo (n = 309), nebo do skupiny s aprepitantem a palonosetronem (n = 104). V průběhu všech cyklů byla zachována bezpečnost a účinnost.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Akynzeo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci nauzey a zvracení indukovanými chemoterapií v souladu s PIP, ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Netupitant

Údaje o absolutní biologické dostupnosti netupitantu u lidí nejsou k dispozici; podle údajů ze dvou studií s intravenózně podávaným netupitantem se odhaduje, že biologická dostupnost u lidí je vyšší než 60 %.

Ve studiích s jednorázovou perorální dávkou netupitantu byly jeho plazmatické hladiny měřitelné od 15 minut do 3 hodin po podání. Plazmatické koncentrace odpovídaly průběhu prvotní absorpce a dosahovaly hodnot C_{max} přibližně za 5 hodin. Při dávkách od 10 mg do 300 mg byl pozorován více než úměrný nárůst v parametrech C_{max} a AUC.

U 82 zdravých subjektů, kterým byla podána jednorázová perorální dávka netupitantu 300 mg, byla hodnota C_{max} netupitantu 486 ± 268 ng/ml (střední hodnota \pm směrodatná odchylka [SD]) s mediánem doby do maximální koncentrace (T_{max}) 5,25 hodiny; hodnota AUC byla $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml. V souhrnné analýze byla expozice netupitantu u žen vyšší než u mužů; C_{max} byla zvýšená 1,31násobně, AUC 1,02násobně a poločas byl zvýšený 1,36násobně. Po jídle s vysokým obsahem tuku se $AUC_{0-\infty}$ netupitantu zvýšila 1,1násobně a C_{max} 1,2násobně.

Fosnetupitant

Po podání jednorázové dávky přípravku Akynzeo, podané jako 30minutová infuze zdravým subjektům a pacientům s nádorovým onemocněním, dosáhl fosnetupitant C_{max} na konci infuze se zdánlivým terminálním poločasem kratším než 1 hodina. Během 30 minut od ukončení infuze se koncentrace fosnetupitantu snížila na méně než 1 % C_{max} . Farmakokinetické parametry netupitantu a palonosetronu byly podobné těm, které byly pozorovány po podání přípravku Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdých tobolek.

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry (průměr a %CV) po podání jedné dávky přípravku Akynzeo prášku pro koncentrát pro infuzní roztok u zdravých dobrovolníků (Healthy Volunteers, HV) a pacientů s nádorovým onemocněním

| | | Fosnetupitant | Netupitant | Palonosetron ² |
|-------------------|----------|------------------|-----------------|---------------------------|
| C_{max} (ng/ml) | HV | 6 431 (14) | 841 (21) | 2,1 (61) |
| | Pacienti | 3 478 (45) | 590 (28) | 0,8 (35) |
| t_{max}^1 (h) | HV | 0,5 (0,25 – 0,5) | 0,5 (0,5 – 0,4) | 0,55 |
| | Pacienti | 0,5 (0,5 – 0,6) | 0,6 (0,5 – 4) | 0,6 (0,5 – 6) |
| AUC (ng*h/ml) | HV | 2 938 (12) | 13 854 (21) | 35 (33) |
| | Pacienti | 1 401 (46) | 15 588 (32) | 36 (30) |
| $t_{1/2}$ (h) | HV | 0,96 (57) | 36,1 (19) | 43 (32) |
| | Pacienti | 0,75 (54) | 144 (50) | 58 (47) |

¹medián (min-max); ²intravenózní bolus u zdravých dobrovolníků

C_{max} a AUC fosnetupitantu byly nižší u pacientů než u zdravých subjektů, ačkoli systémové expozice netupitantu byly srovnatelné.

Při zvýšení dávky fosnetupitantu ze 17,6 mg na 353 mg došlo u zdravých subjektů ke zvýšení systémové expozice fosnetupitantu úměrnému dávce.

Palonosetron

Po perorálním podání je palonosetron dobře absorbován a jeho absolutní biologická dostupnost dosahovala 97 %. Po jednorázových perorálních dávkách za použití pufrovaného roztoku byly střední hodnoty C_{\max} a $AUC_{0-\infty}$ palonosetronu u zdravých subjektů přímo úměrné dávce v rozsahu dávky 3,0–80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

U 36 zdravých subjektů mužského a ženského pohlaví, kterým byla podána jednorázová perorální dávka palonosetronu 0,5 mg, byla hodnota C_{\max} $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (střední hodnota \pm SD) s dobou do dosažení maximální koncentrace (T_{\max}) $5,1 \pm 1,7$ hodiny. U subjektů ženského pohlaví ($n = 18$) byla střední hodnota AUC o 35 % vyšší a střední hodnota C_{\max} o 26 % vyšší než u subjektů mužského pohlaví ($n = 18$). U 12 pacientů s nádorem, kterým byla podána jednorázová perorální dávka palonosetronu 0,5 mg jednu hodinu před chemoterapií, byla hodnota C_{\max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a T_{\max} $5,1 \pm 5,9$ hodiny. Hodnota AUC byla u pacientů s nádorem o 30 % vyšší než u zdravých subjektů. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemělo vliv na hodnoty C_{\max} a AUC perorálně podaného palonosetronu.

Distribuce

Netupitant

Po podání jednorázové perorální dávky 300 mg pacientům s nádorem byla dispozice netupitantu charakterizována dvoukompartmentovým modelem s vypočteným mediánem systémové clearance 20,5 l/h a velkým distribučním objemem v centrálním kompartmentu (486 l). Vazba netupitantu a jeho dvou hlavních metabolitů M1 a M3 na lidské plazmatické bílkoviny je > 99 % při koncentracích v rozmezí od 10 do 1500 ng/ml. Třetí hlavní metabolit M2 se váže na plazmatické bílkoviny z > 97 %.

Fosnetupitant

Průměrný distribuční objem (V_z) \pm SD fosnetupitantu byl u zdravých subjektů 124 ± 76 l a u pacientů 296 ± 535 l. Vazba fosnetupitantu na bílkoviny lidské krevní plazmy byla 92 % při 1 mikromolu a 95 % při 10 mikromolech. Volná frakce byla v rozmezí 5 až 8 %.

Palonosetron

Distribuční objem palonosetronu je přibližně $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Přibližně 62 % palonosetronu se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Netupitant

Při perorálních dávkách netupitantu 30 mg a více byly v lidské plazmě zjištěny tři metabolity (desmethyl derivát, M1; N-oxid derivát, M2; OH-methyl derivát, M3). *In vitro* studie metabolismu ukazují, že na metabolismu netupitantu se podílí CYP3A4 a v menší míře pak CYP2D6 a CYP2C9. Po podání jednorázové perorální dávky netupitantu 300 mg se střední poměr netupitant v plazmě / radioaktivita v plazmě v časovém období 96 hodin po podání dávky pohyboval v rozmezí od 0,13 do 0,49. Poměr byl závislý na čase a jeho hodnoty po uplynutí 24 hodin od podání dávky postupně klesaly; to naznačuje, že netupitant je rychle metabolizován. Střední hodnoty C_{\max} výchozí látky byly přibližně 11 % pro M1, 47 % pro M2 a 16 % pro M3; M2 měl nejnižší hodnotu AUC ve vztahu k výchozí látce (14 %), zatímco hodnoty AUC pro M1 a M3 byly přibližně 29 %, resp. 33 % výchozí látky. Ve farmakodynamickém modelu se zvířaty prokázaly farmakologickou aktivitu všechny metabolity M1, M2 a M3, přičemž M3 byl nejpotentnějším a M2 nejméně aktivním metabolitem.

Fosnetupitant

Fosnetupitant je *in vivo* rychle přeměněn metabolickou hydrolyzou na netupitant. U pacientů, kterým byl intravenózně podáván přípravek Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, expozice netupitantu 17násobně převyšovala expozici fosnetupitantu, jak bylo stanoveno poměrem jejich AUC. Metabolity netupitantu M1, M2 a M3 se z uvolněného netupitantu vytvořily rychle. U pacientů byla expozice metabolitu M1 32 %, M2 21 % a M3

28 % expozice netupitantu, jak bylo stanoveno poměrem jejich AUC. Medián t_{max} pro M1 byl 12 hodin, pro M2 2 hodiny a pro M3 12 hodin.

Palonosetron

Palonosetron je eliminován několika cestami a přibližně 50 % se metabolizuje za vzniku dvou primárních metabolitů: N-oxid-palonosetronu a 6-S-hydroxy-palonosetronu. Každý z těchto metabolitů má méně než 1 % aktivity palonosetronu jakožto antagonisty 5-HT₃ receptorů. *In vitro* studie metabolismu ukazují, že na metabolismu palonosetronu se podílí CYP2D6 a v menší míře pak CYP3A4 a CYP1A2. Mezi klinickými farmakokinetickými parametry pomalých a rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 však nebyl významný rozdíl.

Eliminace

Netupitant

Po podání jednorázové dávky přípravku Akynzeo je netupitant z organismu eliminován multiexponenciálním způsobem se zdánlivým středním eliminačním poločasem u pacientů s nádorem 88 hodin.

Renální clearance není pro látky souvisejícími s netupitantem významnou eliminační cestou.

Střední frakce perorální dávky netupitantu vyloučeného močí v nezměněné formě je menší než 1 %; celkem 3,95 % radioaktivně značené dávky bylo zjištěno v moči a 70,7 % ve stolici.

Přibližně polovina radioaktivně značené dávky podané perorálně ve formě [14C]-netupitantu byla zjištěna v moči a ve stolici 120 hodin po podání. Odhaduje se, že eliminace oběma cestami je dokončena do 29.–30. dne po podání dávky.

Fosnetupitant

Po intravenózním podání přípravku Akynzeo 235 mg / 0,25 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok klesaly koncentrace fosnetupitantu v plazmě podle biexponenciálního profilu. Třicet minut po ukončení infuze byla průměrná plazmatická koncentrace fosnetupitantu nižší než 1 % C_{max} .

Palonosetron

Po podání jednorázové perorální dávky 0,75 mg [14C]-palonosetronu šesti zdravým subjektům bylo močí vyloučeno 85 % až 93 % z celkové radioaktivně značené dávky a 5 % až 8 % bylo eliminováno stolicí. Množství nezměněného palonosetronu vyloučené močí představovalo přibližně 40 % podané dávky. Terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) palonosetronu u zdravých subjektů, kterým byly podány tobolky palonosetronu 0,5 mg, byl 37 ± 12 hodin (střední hodnota \pm SD) a $t_{1/2}$ u pacientů s nádorem byl 48 ± 19 hodin. Po intravenózním podání jednorázové dávky palonosetronu přibližně 0,75 mg zdravým subjektům byla celková tělesná clearance palonosetronu 160 ± 35 ml/h/kg (střední hodnota \pm SD) a renální clearance byla $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Netupitant

Maximální koncentrace a celková expozice netupitantu byly zvýšené u subjektů s mírnou ($n = 8$), středně těžkou ($n = 8$) a těžkou ($n = 2$) poruchou funkce jater v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty, ačkoli existovala značná individuální variabilita jak u subjektů s poruchou funkce jater, tak u zdravých subjektů. Expozice netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty byla u subjektů s mírnou poruchou funkce jater o 11 %, 28 %, resp. 19 % vyšší a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 70 %, 88 %, resp. 143 % vyšší. Proto není nutná žádná úprava dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre ≥ 9) jsou omezené.

Palonosetron

Porucha funkce jater nemá významný vliv na celkovou tělesnou clearance palonosetronu v porovnání se zdravými subjekty. Přestože terminální eliminační poločas a střední systémová expozice palonosetronu jsou u subjektů s těžkou poruchou funkce jater zvýšené, není to důvodem pro snížení dávky.

Porucha funkce ledvin

Netupitant

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící netupitant u pacientů s poruchou funkce ledvin. Ve studii ADME bylo méně než 5 % všech látek souvisejících s netupitantem vyloučeno močí a méně než 1 % dávky netupitantu bylo eliminováno močí v nezměněné formě; proto by měla být jakákoli akumulace netupitantu nebo jeho metabolitů po jednorázové dávce zanedbatelná. Kromě toho populační farmakokinetická studie neprokázala žádnou korelaci mezi farmakokinetickými parametry netupitantu a markery renální dysfunkce.

Palonosetron

Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin nemá významný vliv na farmakokinetické parametry palonosetronu. Celková systémová expozice po intravenózním podání palonosetronu vzrostla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přibližně o 28 % oproti zdravým subjektům. V populační farmakokinetické studii měli pacienti se sníženou clearance kreatininu také sníženou clearance palonosetronu; toto snížení by však nemělo vést k významné změně v expozici palonosetronu.

Přípravek Akynzeo lze tedy pacientům s poruchou funkce ledvin podávat bez úpravy dávkování.

Ani netupitant, ani palonosetron nebyly hodnoceny u pacientů s konečným stadiem renálního onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Palonosetron

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Neklinické studie naznačují, že palonosetron (pouze ve velmi vysokých koncentracích) může blokovat iontové kanály podílející se na ventrikulární depolarizaci a repolarizaci a prodloužit dobu trvání akčního potenciálu. Degenerace semenotvorného epitelu spojená s palonosetronem byla pozorována po studii toxicity s opakovanými perorálními dávkami u potkanů trvajících jeden měsíc. Studie na zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. O průchodu přes placentu jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií na zvířatech (viz bod 4.6). Palonosetron není mutagenní. Vysoké dávky palonosetronu (jedna dávka vedoucí nejméně k 15násobku terapeutické expozice u člověka) podávané denně po dobu dvou let způsobily zvýšenou četnost výskytu nádorů jater, endokrinních novotvarů (ve štítné žláze, hypofýze, slinivce břišní, dřeni nadledvin) a kožních nádorů u potkanů, nikoli však u myši. Základní mechanismy nejsou plně objasněny, ale kvůli vysokým použitým dávkám a proto, že tento léčivý přípravek je určen k jednorázové aplikaci u člověka, nepovažují se tyto nálezy za relevantní pro klinické použití.

Netupitant a kombinace s palonosetronem

Účinky v neklinických farmakologických studiích bezpečnosti a toxicity po jednorázovém a opakovaném podání byly pozorovány pouze po expozicích převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Fosfolipidóza (pěnové makrofágy) byla pozorována u potkanů a psů po opakovaném podání netupitantu. Účinky byly

reverzibilní nebo částečně reverzibilní po období rekonvalescence. Významnost těchto zjištění pro člověka není známa.

Neklinické studie naznačují, že netupitant a jeho metabolity a kombinace s palonosetronem (pouze ve velmi vysokých koncentracích) mohou blokovat iontové kanály podílející se na ventrikulární depolarizaci a repolarizaci a prodloužit dobu trvání akčního potenciálu. Reprodukční studie netupitantu na zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, porod nebo postnatální vývoj. Zvýšená incidence abnormalit polohy končetin a tlapek plodu, srůstu sternu a ageneze přídatného laloku plic byla pozorována po každodenním podávání netupitantu králíkům v dávkách 10 mg/kg/den a vyšších během období organogeneze. V pilotní studii zjišťující rozmezí dávek u králíků byly u čtyř plodů z jednoho vrhu ze skupiny s dávkou 30 mg/kg/den pozorovány rozštěp patra, mikroftalmie a afakie. Relevance těchto zjištění pro člověka není známa. O průchodu přes placentu a laktaci nejsou k dispozici žádné údaje ze studií netupitantu na zvířatech. Netupitant není mutagenní.

Fosnetupitant

Intravenózní podávání fosnetupitantu denně u potkanů (při 3násobku lidského AUC pro netupitant v doporučené jednorázové dávce, která se má podávat s každým cyklem chemoterapie) během období organogeneze vyvolalo opožděnou osifikaci kosti stydké. Při podávání fosnetupitantu denně v dávce až do 13 mg/kg nebyly u potkanů (2násobek lidského AUC pro netupitant v doporučené jednorázové dávce, která se má podávat s každým cyklem chemoterapie) pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj. Vzhledem k omezené systémové expozici fosnetupitantu u březích samic potkanů není možné poskytnout srovnání expozice fosnetupitantu založené na AUC u potkanů a u lidí. Při intravenózním podání fosnetupitantu denně v dávce 6 mg/kg/den a vyšší (9násobek lidského AUC pro fosnetupitant a 0,4násobek lidského AUC pro netupitant v doporučené jednorázové dávce, která se má podávat s každým cyklem chemoterapie) bylo u králíků pozorováno zvýšení resorpce v období organogeneze. U králíků nebyly pozorovány žádné účinky při dávce 3 mg/kg/den (5,4násobek lidského AUC pro fosnetupitant a 0,4násobek lidského AUC pro netupitant v doporučené jednorázové dávce, která se má podávat s každým cyklem chemoterapie). Intravenózní podávání fosnetupitantu denně v dávce 39 mg/kg u potkanů (3násobek AUC pro netupitant v doporučené jednorázové dávce, která se má podávat s každým cyklem chemoterapie) během organogeneze prostřednictvím laktace vedlo k nižší tělesné hmotnosti u potomků při narození a až do dospělosti a ke zpomalení fyzického vývoje (oddělení ušního boltce, otevření očí a oddělení předkožky). Tyto účinky byly spojeny s maternální toxicitou (snížený hmotnostní přírůstek a snížený příjem krmiva). Žádné účinky se nevyskytly u potomků ani matek při dávce 13 mg/kg/den (2násobek lidského AUC pro netupitant v doporučené jednorázové dávce, která se má podávat s každým cyklem chemoterapie).

Fosnetupitant a kombinace s palonosetronem

Intravenózní a intraarteriální podání králíkům: z klinických příznaků byl pozorován velmi mírný až mírný erytém. Při mikroskopickém vyšetření nebyly zaznamenány žádné změny. Paravenózní podání (nezamýšlená klinická cesta / nesprávné použití) králíkům: z klinických příznaků byl pozorován velmi mírný až mírný erytém a velmi mírný edém. Při mikroskopickém vyšetření byly zjištěny chronické záněty (od mírných po středně závažné), epidermální hyperplazie kůže (od minimálních po mírné).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Dihydrát dinatrium-edetátu (E386)
Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Přípravek Akynzeo prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je nekompatibilní s jakýmkoli roztoky obsahujícími dvojmocné kationty (např. Ca^{2+} , Mg^{2+}), včetně Hartmanova roztoku a Ringer-laktátu.

Přípravek Akynzeo prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat v infuzi souběžně nebo ve směsi s jinými intravenózními látkami, aditivami nebo léčivými přípravky, pokud nebyla prokázána kompatibilita. Pokud se stejný intravenózní set používá pro následnou infuzi několika různých léčivých přípravků, propláchněte jej před infuzí a po infuzi přípravku Akynzeo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

Rekonstituovaný a naředěný roztok uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Přípravek se musí naředit okamžitě po rekonstituci. Po rekonstituci a naředění byla prokázána chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita pro použití po dobu 24 hodin při 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávková injekční lahvička o objemu 50 ml z bezbarvého skla s pryžovou zátkou o průměru 20 mm a hliníkovým uzávěrem o průměru 20 mm.

Balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Akynzeo musí být před podáním rekonstituován a naředěn.

Příprava přípravku Akynzeo

| | |
|--------|--|
| Krok 1 | Asepticky vstříkněte do injekční lahvičky 20 ml 5% roztoku dextrózy pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Zajistěte, aby bylo rozpouštědlo přidáno do injekční lahvičky po stěně injekční lahvičky a ne prudkým tlakem, aby se zabránilo napěnění. Jemně kružte lahvičkou po dobu 3 minut. Prášek se musí rozpustit před naředěním roztoku v infuzním vaku. |
| Krok 2 | Asepticky připravte infuzní láhev nebo vak naplněný 30 ml 5% roztoku dextrózy pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). |

| | |
|--------|--|
| Krok 3 | Naředění se provádí okamžitě po rekonstituci (podle kroku 1). Asepticky odeberte celý objem rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky přípravku AKYNZEO a přeneste jej do infuzní láhve nebo vaku obsahujícího 30 ml 5% roztoku dextrózy pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), čímž se získá celkový objem 50 ml. |
| Krok 4 | Opatrně obračejte infuzní láhev nebo vak, dokud nedojde k úplnému rozpuštění. |
| Krok 5 | Před podáním zkontrolujte konečný naředěný roztok, zda neobsahuje pevné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Láhve nebo vak zlikvidujte, pokud pozorujete částice a/nebo změnu barvy. |

Přípravek Akynzeo nesmí být rekonstituován nebo mísen s roztoky, u nichž nebyla stanovena fyzikální a chemická kompatibilita (viz bod 6.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
 Damastown
 Mulhuddart
 Dublin 15
 Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1001/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. května 2015
 Datum posledního prodloužení registrace: 9. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé tobolky
netupitantum/palonosetronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje netupitantum 300 miligramů a palonosetronum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu a sorbitol. **Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.**

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 tvrdá tobolka
4x1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1001/001 1 tvrdá tobolka
EU/1/15/1001/002 4x1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

akynzeo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé tobolky
netupitantum/palonosetronum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helsinn

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
fosnetupitantum/palonosetronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY /LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje fosnetupitanti chloridi hydrochloridum ekvivalentní fosnetupitantum 235 mg, což odpovídá netupitantum 197,5 mg, a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní palonosetronum 0,25 mg.

Po rekonstituci a naředění obsahuje 1 ml roztoku fosnetupitantum 4,7 mg, což odpovídá netupitantum 3,95 mg, a palonosetronum 0,005 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také mannitol, dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný a kyselinu chlorovodíkovou.

Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci a naředění: 24 hodin při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1001/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
fosnetupitantum/palonosetronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje fosnetupitanti chloridi hydrochloridum ekvivalentní fosnetupitantum 235 mg, což odpovídá netupitantum 197,5 mg, a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní palonosetronum 0,25 mg.

Po rekonstituci a naředění obsahuje 1 ml roztoku fosnetupitantum 4,7 mg, což odpovídá netupitantum 3,95 mg, a palonosetronum 0,005 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také mannitol, dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný a kyselinu chlorovodíkovou.

Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci a naředění: 24 hodin při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1001/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé tobolky netupitantum/palonosetronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Akynzeo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Akynzeo užívat
3. Jak se přípravek Akynzeo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Akynzeo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Akynzeo a k čemu se používá

Co je přípravek Akynzeo

Přípravek Akynzeo obsahuje dva léky („léčivé látky“), které se nazývají:

- netupitant,
- palonosetron.

K čemu se přípravek Akynzeo používá

Přípravek Akynzeo se používá k prevenci pocitu na zvracení nebo zvracení u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním, kteří podstupují léčbu nádoru označovanou jako „chemoterapie“.

Jak přípravek Akynzeo působí

Chemoterapeutické léky mohou způsobit, že tělo začne uvolňovat látky zvané serotonin a substance P. Tím stimulují centrum zvracení v mozku, což vede k pocitu na zvracení nebo zvracení. Léky obsažené v přípravku Akynzeo se přichytí k receptorům v nervovém systému, jejichž prostřednictvím serotonin a substance P působí: netupitant (antagonista NK₁ receptorů) blokuje receptory pro substanci P a palonosetron (antagonista 5-HT₃ receptorů) blokuje určité receptory pro serotonin. Zablokováním působení substance P a serotoninu tímto způsobem pomáhá tento lék předcházet stimulování centra zvracení a následnému pocitu na zvracení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Akynzeo užívat

Neužívejte přípravek Akynzeo, jestliže:

- jste alergický(á) na netupitant nebo palonosetron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím tohoto přípravku se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou,

- jste těhotná.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Akynzeo se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte problémy s játry,
- máte neprůchodná střeva nebo jste v minulosti měl(a) zácpu,
- Vy nebo někdo z Vašich blízkých příbuzných někdy měl problémy se srdcem označované jako „prodloužení QT intervalu“,
- máte jakékoli jiné problémy se srdcem,
- Vám bylo sděleno, že trpíte nerovnováhou minerálů (jako jsou draslík a hořčík) v krvi, která nebyla upravena.

Jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, nebo si tím nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Akynzeo se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Děti a dospívající

Přípravek Akynzeo nemají užívat děti a dospívající mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Akynzeo

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Především informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- léky proti depresi nebo úzkosti nazývané selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jako jsou fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram nebo escitalopram,
- léky proti depresi nebo úzkosti nazývané selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), jako jsou venlafaxin nebo duloxetin.

Také informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, neboť může být nutné, aby Vám lékař upravil dávkování těchto dalších léků:

- léky, které mohou způsobovat abnormální srdeční rytmus, jako jsou amiodaron, nikardipin, chinidin, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazin, kvetiapin, thioridazin nebo domperidon,
- léky s úzkým terapeutickým rozmezím, které jsou primárně metabolizovány prostřednictvím enzymu zvaného CYP3A4, jako jsou cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin,
- některé chemoterapeutické léky, jako jsou docetaxel nebo etoposid,
- erythromycin – k léčbě bakteriálních infekcí,
- midazolam – sedativum používané k léčbě úzkosti,
- dexamethason – lze používat k léčbě pocitu na zvracení a zvracení,
- ketokonazol – k léčbě Cushingova syndromu,
- rifampicin – k léčbě tuberkulózy a jiných infekcí.

Jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, nebo si tím nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Akynzeo se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Neužívejte přípravek Akynzeo, pokud jste těhotná nebo jste žena, která může otěhotnět, a nepoužíváte antikoncepci.

Jestliže užíváte přípravek Akynzeo, nekojte, protože není známo, zda lék přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku Akynzeo můžete pociťovat závratě nebo únavu. V takovém případě neřídte ani nepoužívejte žádné nástroje a stroje.

Přípravek Akynzeo obsahuje sacharózu, sorbitol, sodík a může obsahovat stopové množství sóji

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg sorbitolu v jedné tvrdé tobolce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek může obsahovat stopové množství lecitinu, který pochází ze sóji. Jestliže jste alergický(á) na arašidy nebo sóju, ihned navštivte svého lékaře v případě, že zaznamenáte jakékoli známky alergické reakce. Tyto známky mohou zahrnovat kopřivku, kožní vyrážku, svědění, ztížené dýchání nebo polykání, otok úst, tváře, rtů, jazyka nebo otok v krku a někdy pokles krevního tlaku.

3. Jak se přípravek Akynzeo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku se užívá

- Doporučená dávka je jedna tobolka (jedna tobolka obsahuje 300 mg netupitantu a 0,5 palonosetronu).
- Tobolku užíjte přibližně 1 hodinu před zahájením cyklu chemoterapie.
- Přípravek Akynzeo můžete užít s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Akynzeo se užívá před chemoterapií, aby se předešlo rozvoji zvracení a pocitu na zvracení. Přípravek Akynzeo neužívejte ve dnech po chemoterapii – pokud nemáte naplánovaný další cyklus chemoterapie.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Akynzeo, než jste měl(a)

Obvyklá dávka je 1 tobolka. Jestliže se domníváte, že jste možná užil(a) více přípravku, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři. Příznaky předávkování mohou zahrnovat bolest hlavy, závrať, zácpu, úzkost, bušení na hrudi, euforickou náladu a bolest nohou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Akynzeo

Jestliže se domníváte, že jste zapomněl(a) užít svou dávku, sdělte to ihned svému lékaři.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Akynzeo

Přípravek Akynzeo se užívá k prevenci pocitu na zvracení a zvracení v době, kdy podstupujete chemoterapii. Pokud nechcete přípravek Akynzeo užívat, poraďte se o tom se svým lékařem. Jestliže se rozhodnete přípravek Akynzeo (nebo jiný podobný lék) neužívat, budete po chemoterapii pravděpodobně mít pocit na zvracení a zvracet.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Přestaňte užívat přípravek Akynzeo a ihned informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky – je možné, že budete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

Velmi vzácné: (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- závažná alergická reakce – známky zahrnují kopřivku, kožní vyrážku, svědění, ztížené dýchání nebo polykání, otok úst, tváře, rtů, jazyka nebo otok v krku a někdy pokles krevního tlaku

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest hlavy
- zácpa
- pocit únavy

Méně časté: (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- vypadávání vlasů a chlupů
- nedostatek energie (pocit slabosti)
- snížená chuť k jídlu
- vysoký krevní tlak
- vystouplá, svědivá vyrážka na kůži (kopřivka)
- problémy se srdečním svaelem (kardiomyopatie)
- pocit točení hlavy (vertigo), pocit závratí nebo potíže se spaním (insomnie)
- žaludeční problémy, včetně nepříjemného pocitu v žaludku, pocitu nadýmání, pocitu na zvracení, bolesti, poruchy trávení, škytavky, větrů nebo průjmu
- vysoké hladiny určitých enzymů v krvi, včetně alkalické fosfatázy a jaterních aminotransferáz (stanovují se v krevních testech)
- vysoké hladiny kreatininu – které jsou měřítkem pro funkci ledvin (stanovuje se v krevních testech)
- abnormální výsledky na EKG (elektrokardiogramu) – nazývané „prodloužení QT a PR intervalu“, „porucha vedení vzruchu“, „tachykardie“ a „atrioventrikulární blokáda prvního stupně“
- nízké hladiny „neutrofilů“ – druhu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (stanovují se v krevních testech)
- vysoká hladina bílých krvinek (stanovuje se v krevních testech)

Vzácné: (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- bolest zad, bolest kloubu
- pocit horka, zčervenání obličeje nebo jiných částí kůže (zarudnutí)
- svědivá kožní vyrážka
- pocit ospalosti
- problémy se spánkem
- zvonění v uších
- zvracení
- nízký krevní tlak
- bolest na hrudi (nesouvisející se srdcem)
- snížená citlivost, rozmazané vidění
- náhlé nervové zhroucení, změna nálad
- infekce a zánět močového měchýře (cystitida)
- hemoroidy
- zánět spojivek (typ zánětu oka)
- nízká hladina draslíku (stanovuje se v krevních testech)
- změny (nebo poruchy) srdečního rytmu
- porucha srdeční chlopně (vady mitrální chlopně)
- povlak na jazyku, obtížné polykání, sucho v ústech, říhání, neobvyklá chuť po užití přípravku
- snížený tok krve do srdečního svalu (ischemie myokardu)
- vysoké hladiny kreatinfosfokinázy / kreatinfosfokinázy MB – což poukazuje na náhlé snížení toku krve do srdečního svalu (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny troponinu – což poukazuje na porušenou funkci srdečního svalu (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny barviva bilirubinu – což poukazuje na porušenou funkci jater (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny myoglobinu – což poukazuje na svalové zranění (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny urey (močoviny) v krvi - což poukazuje na porušenou funkci ledvin (stanovuje se v krevních testech)
- vysoká hladina „lymfocytů“ – typu bílých krvinek, které tělu pomáhají v boji s nemocemi (stanovuje se v krevních testech)
- nízká hladina bílých krvinek (stanovuje se v krevních testech)
- abnormální výsledky na EKG (elektrokardiogramu) – nazývané „deprese ST intervalu“, "abnormální ST-T interval", "blokáda pravého/levého raménka" a "atrioventrikulární blokáda druhého stupně"

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Akynzeo uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Akynzeo obsahuje

- Léčivými látkami jsou palonosetronum a netupitantum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje tři tablety (300 mg netupitantu) a jednu měkkou tobolku (palonosetron-hydrochlorid odpovídající 0,5 miligramu palonosetronu).
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza (E460), sacharóza-laurát, povidon K30, sodná sůl kroskarmelosy, hydrát koloidního oxidu křemičitého, natrium-stearyl-fumarát, magnesium-stearát, glycerol-monooktanodekanoát (typ I), glycerol, polyglycerol(3)-monooleát, čištěná voda, butylhydroxyanisol (E320), želatina, sorbitol, 1,4-sorbitan, oxid titaničitý (E171), šelak (částečně esterifikovaný), žlutý, červený a černý oxid železitý (E172), propylenglykol (E1520).

Tento přípravek obsahuje sacharózu, sorbitol, sodík a může obsahovat sóju – více informací viz bod 2.

Jak přípravek Akynzeo vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky jsou neprůhledné s bílým tělem a víčkem karamelové barvy. Na těle tobolky vytištěno označení „HE1“. Balení obsahuje 1 tobolku v hliníkovém blistru nebo 4 x 1 tobolku v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
PharmaSwiss
Tel: +370 5 279 07 62

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

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

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

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

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

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

Deutschland
RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland
Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

Eesti

PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok fosnetupitantum/palonosetronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Akynzeo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Akynzeo podán
3. Jak se přípravek Akynzeo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Akynzeo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Akynzeo a k čemu se používá

Co je přípravek Akynzeo

Přípravek Akynzeo obsahuje dva léky („léčivé látky“), které se nazývají:

- fosnetupitant,
- palonosetron.

K čemu se přípravek Akynzeo používá

Přípravek Akynzeo se používá k prevenci pocitu na zvracení nebo zvracení u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním, kteří podstupují léčbu nádoru označovanou jako „chemoterapie“.

Jak přípravek Akynzeo působí

Chemoterapeutické léky mohou způsobit, že tělo začne uvolňovat látky zvané serotonin a substance P. Tím stimulují centrum zvracení v mozku, což vede k pocitu na zvracení nebo zvracení. Léky obsažené v přípravku Akynzeo se přichytí k receptorům v nervovém systému, jejichž prostřednictvím serotonin a substance P působí: fosnetupitant, který se v organismu přeměňuje na netupitant (antagonista NK₁ receptorů), blokuje receptory pro substanci P a palonosetron (antagonista 5-HT₃ receptorů) blokuje určité receptory pro serotonin. Zablokováním působení substance P a serotoninu tímto způsobem pomáhá tento lék předcházet stimulování centra zvracení a následnému pocitu na zvracení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Akynzeo podán

Přípravek Akynzeo Vám nesmí být podán, jestliže:

- jste alergický(á) na fosnetupitant, netupitant nebo palonosetron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán,
- jste těhotná.

Upozornění a opatření

Než Vám bude přípravek Akynzeo podán, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte problémy s játry,
- máte neprůchodná střeva nebo jste v minulosti měl(a) zácpu,
- Vy nebo někdo z Vašich blízkých příbuzných někdy měl problémy se srdcem označované jako „prodloužení QT intervalu“,
- máte jakékoli jiné problémy se srdcem,
- Vám bylo sděleno, že trpíte nerovnováhou minerálů (jako jsou draslík a hořčík) v krvi, která nebyla upravena.

Jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, nebo si tím nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Akynzeo podán.

Děti a dospívající

Přípravek Akynzeo se nesmí podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Akynzeo

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Především informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- léky proti depresi nebo úzkosti nazývané selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jako jsou fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram nebo escitalopram,
- léky proti depresi nebo úzkosti nazývané selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), jako jsou venlafaxin nebo duloxetin.

Také informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, neboť může být nutné, aby Vám lékař upravil dávkování těchto dalších léků:

- léky, které mohou způsobovat abnormální srdeční rytmus, jako jsou amiodaron, nikardipin, chinidin, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazin, kvetiapin, thioridazin nebo domperidon,
- léky s úzkým terapeutickým rozmezím, které jsou primárně metabolizovány prostřednictvím enzymu zvaného CYP3A4, jako jsou cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin,
- některá chemoterapeutika, jako jsou docetaxel nebo etoposid,
- erythromycin – k léčbě bakteriálních infekcí,
- midazolam – sedativum používané k léčbě úzkosti,
- dexamethason – lze používat k léčbě pocitu na zvracení a zvracení,
- ketokonazol – k léčbě Cushingova syndromu,
- rifampicin – k léčbě tuberkulózy a jiných infekcí.

Jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, nebo si tím nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Akynzeo podán.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Přípravek Akynzeo Vám nesmí být podán, pokud jste těhotná nebo jste žena v reprodukčním věku, která nepoužívá antikoncepci.

Jestliže Vám je podáván přípravek Akynzeo, nekojte, protože není známo, zda lék přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku Akynzeo můžete pociťovat závratě nebo únavu. V takovém případě neřídte ani nepoužívejte žádné nástroje a stroje.

Tento léčivý přípravek obsahuje 24,8 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,24 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Po rekonstituci a naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje konečný roztok přibližně 202 mg sodíku v jedné dávce. To odpovídá 10,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Akynzeo podává

Doporučená dávka přípravku Akynzeo je jedna injekční lahvička (jedna lahvička obsahuje 235 mg fosnetupitantu a 0,25 mg palonosteronu) 1. den chemoterapie.

- Prášek se před použitím rekonstruuje a naředí.
- Přípravek Akynzeo Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.
- Přípravek Akynzeo se podává infuzí do žíly (intravenózní infuzí) asi 30 minut před začátkem chemoterapie

Váš lékař Vás požádá, abyste jako prevenci pocitu na zvracení a zvracení užil(a) další léky, včetně kortikosteroidu (např. dexamethasonu). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže Vám přestali podávat přípravek Akynzeo

Přípravek Akynzeo se podává k prevenci pocitu na zvracení a zvracení v době, kdy podstupujete chemoterapii. Pokud nechcete, aby Vám byl přípravek Akynzeo podán, poraďte se o tom se svým lékařem. Jestliže se rozhodnete, že Vám přípravek Akynzeo (nebo jiný podobný lék) nemá být podán, budete po chemoterapii pravděpodobně mít pocit na zvracení a zvracet.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Požádejte lékaře, aby Vám přestal podávat přípravek Akynzeo, a ihned informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky – je možné, že budete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- závažná alergická reakce – známky zahrnují kopřivku, kožní vyrážku, svědění, ztížené dýchání nebo polykání, otok úst, tváře, rtů, jazyka nebo otok v krku a někdy pokles krevního tlaku

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest hlavy
- zácpa
- pocit únavy

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- vypadávání vlasů a chlupů
- nedostatek energie (pocit slabosti)
- snížená chuť k jídlu
- vysoký krevní tlak
- vystouplá, svědivá vyrážka na kůži (kopřivka)
- problémy se srdečním svaelem (kardiomyopatie)
- pocit točení hlavy (vertigo), pocit závratí nebo potíže se spaním (insomnie)
- žaludeční problémy, včetně nepříjemného pocitu v žaludku, pocitu nadýmání, pocitu na zvracení, bolesti, poruchy trávení, škytavky, větrů nebo průjmu
- vysoké hladiny určitých enzymů, včetně alkalické fosfatázy v krvi a jaterních transamináz (stanovují se v krevních testech)
- vysoké hladiny kreatininu – které jsou měřítkem pro funkci ledvin (stanovuje se v krevních testech)
- abnormální výsledky na EKG (elektrokardiogramu) – nazývané „prodloužení QT a PR intervalu“, „porucha vedení vzruchu“, „tachykardie“ a „atrioventrikulární blokáda prvního stupně“
- nízké hladiny „neutrofilů“ – druhu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (stanovují se v krevních testech)
- vysoká hladina bílých krvinek (stanovuje se v krevních testech)

Vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1000

- bolest zad, bolest kloubu
- pocit horka, zčervenání obličeje nebo jiných částí kůže (pocit zarudnutí)
- svědivá kožní vyrážka
- pocit ospalosti
- problémy se spánkem
- svědivá kožní vyrážka
- pocit ospalosti
- nízký krevní tlak
- bolest na hrudi (nesouvisející se srdcem)
- snížená citlivost, rozmazané vidění
- náhlé nervové zhroucení, změna nálad
- infekce a zánět močového měchýře (cystitida)
- hemoroidy
- zánět spojivek (typ zánětu oka)
- nízká hladina draslíku (stanovuje se v krevních testech)
- změny (nebo poruchy) srdečního rytmu
- porucha srdeční chlopně (vady mitrální chlopně)

- povlak na jazyku, obtížné polykání, sucho v ústech, říhání, neobvyklá chuť po užití přípravku
- snížený tok krve do srdečního svalu (ischemie myokardu)
- vysoké hladiny kreatinfosfokinázy / kreatinfosfokinázy MB – což poukazuje na náhlé snížení toku krve do srdečního svalu (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny troponinu – což poukazuje na porušenou funkci srdečního svalu (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny barviva bilirubinu – což poukazuje na porušenou funkci jater (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny myoglobinu – což poukazuje na svalové zranění (stanovuje se v krevních testech)
- vysoké hladiny urey v krvi - což poukazuje na porušenou funkci ledvin (stanovuje se v krevních testech)
- vysoká hladina „lymfocytů“ – typu bílých krvinek, které tělu pomáhají v boji s nemocemi (stanovuje se v krevních testech)
- nízká hladina bílých krvinek (stanovuje se v krevních testech)
- abnormální výsledky na EKG (elektrokardiogramu) – nazývané „deprese ST intervalu“, „abnormální ST-T interval“, „blokáda pravého/levého raménka“ a „atrioventrikulární blokáda druhého stupně“

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Akynzeo uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Celková doba od rekonstituce do zahájení infuze nesmí překročit 24 hodiny. Rekonstituovaný roztok a konečný naředěný roztok uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Akynzeo obsahuje

- Léčivými látkami jsou fosnetupitantum a palonosetronum. Jedna injekční lahvička obsahuje 235 mg fosnetupitantu a 0,25 miligramu palonosetronu.
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát dinatrium-edetátu (E386), hydroxid sodný (E524) a kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH).

Jak přípravek Akynzeo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Akynzeo prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je sterilní bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek a je dodáván v balení po jedné injekční lahvičce ze skla třídy I s chlorbutylovou silikonizovanou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje jednu dávku.

Balení po 1 injekční lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
PharmaSwiss
Tél: +370 5 279 07 62

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

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

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

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

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

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

Deutschland
RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland
Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

Eesti
PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

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

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

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

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

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

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

Portugal
OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku AKYNZEO 235 mg / 0,25 mg

Příprava přípravku Akynzeo

| | |
|--------|--|
| Krok 1 | Asepticky vstříkněte do injekční lahvičky 20 ml 5% roztoku dextrózy pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Zajistěte, aby bylo rozpouštědlo přidáno do injekční lahvičky po stěně injekční lahvičky a ne prudkým tlakem, aby se zabránilo napěnění. Jemně kružte lahvičkou po dobu 3 minut. Prášek se musí rozpustit před naředěním roztoku v infuzním vaku. |
| Krok 2 | Asepticky připravte infuzní láhev nebo vak naplněný 30 ml 5% roztoku dextrózy pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). |
| Krok 3 | Naředění se provádí okamžitě po rekonstituci (podle kroku 1). Asepticky odeberte celý objem rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky přípravku AKYNZEO a přeneste jej do infuzní láhve nebo vaku obsahujícího 30 ml 5% roztoku dextrózy pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), čímž se získá celkový objem 50 ml. |
| Krok 4 | Opatrně obračejte infuzní láhev nebo vak, dokud nedojde k úplnému rozpuštění. |

| | |
|--------|--|
| Krok 5 | Před podáním zkontrolujte konečný naředěný roztok, zda neobsahuje pevné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Láhve nebo vak zlikvidujte, pokud pozorujete částice a/nebo změnu barvy. |
|--------|--|

Rekonstituovaný a naředěný konečný roztok je stabilní 24 hodin při teplotě 25 °C.

Přípravky určené k parenterálnímu podání je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic a změnu barvy, kdykoli to roztok a nádoba dovolí.

Vzhled rekonstituovaného roztoku je stejný jako vzhled rozpouštědla.

Zlikvidujte veškerý zbývající roztok a odpad. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek nesmí být rekonstituován nebo mísen s roztoky, u nichž nebyla stanovena fyzikální a chemická kompatibilita (viz Souhrn údajů o přípravku, bod 6.2).