

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 300 mg netupitanta (*netupitant*) un palonosetrona hidrohlorīda, kas atbilst 0,5 mg palonosetrona (*palonosetron*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 7 mg sorbīta un 20 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Necaurspīdīga „0.” izmēra želatīna kapsula (21,7 mm gara) ar baltu korpusu un karameļkrāsas vāciņu ar uzrakstu „HE1” uz korpusa. Cietajā kapsulā ir trīs tabletes un viena mīkstā kapsula.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Akynzeo ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- akūtas un aizkavētas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada izteikti emetogēna cisplatīna vēža ķīmijterapija;
- akūtas un aizkavētas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Viena 300 mg/0,5 mg kapsula jālieto apmēram vienu stundu pirms katra ķīmijterapijas cikla sākuma.

Ieteicamā iekšķīgi lietojamā deksametazona deva jāsamazina par apmēram 50%, ja to lieto kopā ar netupitanta/palonosetrona kapsulām (skatīt 4.5. apakšpunktu un lietošanas režīmu klīniskajos pētījumos 5.1. apakšpunktā).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Ja šīs zāles lieto par 75 gadiem vecāki pacienti, jāievēro piesardzība, jo aktīvo vielu eliminācijas pusperiods ir ilgs un pieredze šajā pacientu grupā ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. Netupitanta izvadīšana caur nierēm ir niecīga. Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētiskos rādītājus. Intravenozi ievadīta palonosetrona kopējā sistēmiskā iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem palielinājās par apmēram 28%, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem. Palonosetrona vai netupitanta farmakokinētika pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kam nepieciešama hemodialīze, nav pētīta,

dati par netupitanta/palonosetrona kapsulu efektivitāti vai drošumu šiem pacientiem nav pieejami. Tāpēc šiem pacientiem no lietošanas jāizvairās.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (5–8 punkti pēc Child-Pugh klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 9 punkti pēc Child-Pugh klasifikācijas) ir ierobežoti. Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt saistīta ar pastiprinātu netupitanta iedarbību, tāpēc šiem pacientiem šīs zāles jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Akynzeo kapsulu drošums un efektivitāte, lietojot pediatrikajā populācijā, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Cietā kapsula jānorij vesela.

To var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aizcietējums

Palonosetrons var paildzināt resnās zarnas tranzīta laiku, tāpēc pacienti, kam agrāk bijis aizcietējums vai subakūta zarnu nosprostošanas pazīmes, pēc zāļu lietošanas jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Pēc vienu pašu 5-HT₃ antagonistu lietošanas vai pēc to lietošanas kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm (tostarp selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un serotonīna noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) ziņots par serotonīna sindromu. Atbilstoši ieteicams novērot pacientus, vai viņiem nerodas serotonīna sindromam līdzīgi simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

EKG pētījumā veseli pieauguši brīvprātīgie vīrieši un sievietes iekšķīgi lietoja netupitantu 200 vai 600 mg kopā ar iekšķīgi lietojamu palonosetronu attiecīgi 0,5 vai 1,5 mg. Pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz EKG parametriem nenovēroja: lielākais ar placebo un pamatdatiem koriģētā QTc intervāla punkta aprēķins bija 7,0 ms (vienpusējā 95% ticamības intervāla augšējā robežvērtība 8,8 ms), ko novēroja 16 stundas pēc supratrapeitisku devu lietošanas (600 mg netupitanta un 1,5 mg palonosetrona). Ar placebo un pamatdatiem koriģētā QTc intervāla punktu aprēķinu 95% ticamības intervāla augšējā robežvērtība visos laika brīžos 2 dienu laikā pēc pētījuma vielas lietošanas aizvien nepārsniedza 10 ms.

Taču, tā kā netupitanta/palonosetrona kapsulas satur 5-HT₃ receptora antagonistu, piesardzība jāievēro, ja šīs zāles lieto vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, un pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos vai tās iespējamu attīstību. Šie nosacījumi attiecas uz pacientiem, kam pašiem vai ģimenes anamnēzē bijusi QT intervāla pagarināšanās, elektrolītu novirzes no normas, sastrēguma sirds mazspēja, bradīaritmija, vadīšanas traucējumi, kā arī uz pacientiem, kas lieto antiaritmiskus līdzekļus

vai citas zāles, kuras izraisa QT pagarināšanos vai elektrolītu novirzes no normas. Pirms lietošanas jākorģē hipokaliēmija un hipomagnēmija.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo par šādiem pacientiem pieejamie dati ir ierobežoti.

Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus iekšķīgi lieto aktīvās vielas, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A4 un kurām ir šaurs terapeitiskais diapazons (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kīmijterapijas līdzekļi, kas ir CYP3A4 substrāti

Netupitants ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, tas var pastiprināt ķīmijterapijas līdzekļu, kas ir CYP3A4 substrāti, piemēram, docetaksela, iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc pacienti jānovēro, vai viņiem nepastiprinās ķīmijterapijas līdzekļu, kas ir CYP3A4 substrāti, tostarp irinotekāna, toksicitāte. Turklāt netupitants var arī ietekmēt tādu ķīmijterapijas līdzekļu efektivitāti, kas aktivizējami ar CYP3A4 metabolismu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 7 mg sorbīta katrā cietajā kapsulā.

Šīs zāles satur arī 20 mg saharozes katrā kapsulā. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Tās var saturēt arī nelielu daudzumu no sojas iegūta lecitīna. Tāpēc pacienti, kuriem ir konstatēta paaugstināta jutība pret zemesriekstiem vai soju, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu alerģiskas reakcijas pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja netupitanta/palonosetrona kapsulas lieto vienlaikus ar citu CYP3A4 inhibitoru, netupitanta koncentrācija plazmā var paaugstināties. Ja šīs zāles lieto vienlaikus ar zālēm, kas inducē CYP3A4 aktivitāti, netupitanta koncentrācija plazmā var samazināties, un līdz ar to var samazināties efektivitāte. Šīs zāles var paaugstināt vienlaikus lietotu zāļu, kuras metabolizē CYP3A4, koncentrāciju plazmā.

Cilvēkiem netupitants tiek izvadīts galvenokārt aknu metabolisma ceļā, kur mediators ir CYP3A4, minimāli tas tiek izvadīts caur nierēm. Cilvēkiem 300 mg devā netupitants ir CYP3A4 substrāts un vidēji spēcīgs inhibitors. Palonosetrons no organisma tiek izvadīts gan caur nierēm, gan metabolisma ceļā, metabolisma gadījumā mediatori ir vairāki CYP enzīmi. Palonosetronu galvenokārt metabolizē CYP2D6, kā arī nedaudz CYP3A4 un CYP1A2 izoenzīmi. Atbilstīgi pētījumiem *in vitro* klīniski atbilstošās koncentrācijās palonosetrons neinhībē un neinducē citohroma P450 izoenzīmu.

Iekšķīgi lietojama netupitanta un iekšķīgi lietojama palonosetrona mijiedarbība

Iekšķīgi lietojama netupitanta un iekšķīgi lietojama palonosetrona klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota.

Mijiedarbība ar CYP3A4 substrātiem

Deksametazons

Vienas devas 300 mg netupitanta lietošana kopā ar deksametazona kursu (20 mg 1. dienā, pēc tam 8 mg divreiz dienā no 2. dienas līdz 4. dienai) nozīmīgi pastiprināja deksametazona iedarbību no laika un devas atkarīgā veidā. Lietojot kopā ar 300 mg netupitanta, deksametazona AUC₀₋₂₄ (1. diena),

AUC₂₄₋₃₆ (2. diena), kā arī AUC₈₄₋₁₀₈ un AUC_{84-∞} (4. diena) palielinājās 2,4 reizes. Lietojot kopā ar deksametazonu, netupitanta farmakokinētiskais profils nemainījās. Tāpēc, lietojot kopā ar netupitanta/palonosetrona kapsulām, iekšķīgi lietojamā deksametazona deva jāsamazina par apmēram 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kīmijterapijas zāles (docetaksels, etopozīds, ciklofosfamīds)

Lietojot kopā ar netupitanta/palonosetrona kapsulām, docetaksela un etopozīda iedarbība pastiprinājās par attiecīgi 37% un 21%. Konsekventu ciklofosfamīda ietekmi pēc lietošanas kopā ar netupitantu nenovēroja.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Lietojot kopā ar vienu iekšķīgu devu 60 µg etinilestradiola un 300 µg levonorgestrela, netupitanta/palonosetrona kapsulas nozīmīgi neietekmēja etinilestradiola AUC, bet levonorgestrela AUC palielināja 1,4 reizes; klīniska ietekme uz hormonālās kontracepcijas efektivitāti ir maz ticama. Netupitanta un palonosetrona farmakokinētikas būtiskas izmaiņas nenovēroja.

Eritromicīns un midazolāms

Katras no šīm zālēm lietojot kopā ar netupitantu, eritromicīna un midazolāma iedarbība pastiprinājās apmēram attiecīgi 1,3 un 2,4 reizes. Šādu iedarbību neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Lietošana vienlaikus ar midazolāmu vai eritromicīnu netupitanta farmakokinētisko profilu neietekmēja. Jāņem vērā midazolāma vai citu CYP3A4 metabolizēto benzodiazepīnu (alprazolāma, triazolāma) palielinātās koncentrācijas plazmā iespējamā ietekme, ja šīs aktīvās vielas lieto kopā ar netupitanta/palonosetrona kapsulām.

Serotonīnērgiskas zāles (piemēram, SSAI un SNAI)

Pēc 5-HT₃ antagonistu un citu serotonīnērgisku zāļu (tostarp SSAI, piemēram, fluoksetīna, paroksetīna, sertralīna, fluvoksamīna, citaloprāma vai escitaloprāma, un SNAI, piemēram, venlafaksīna vai duloksetīna) lietošanas vienlaikus ziņots par serotonīna sindromu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz Akynzeo farmakokinētiku

Netupitantu galvenokārt metabolizē CYP3A4; tāpēc lietošana kopā ar zālēm, kas inhibē vai inducē CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt netupitanta koncentrāciju plazmā. Tātad piesardzīgi jāizvērtē lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu) un jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu). Turklāt šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus iekšķīgi lieto aktīvās vielas ar šauru terapeitisko diapazonu, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A4, piemēram, ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu, everolimu, alfentanilu, diergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu un hinidīnu.

Ketokonazola un rifampicīna ietekme

CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana kopā ar netupitanta/palonosetrona kapsulām palielināja netupitanta AUC 1,8 reizes, bet C_{max} – 1,3 reizes, salīdzinot ar vienu pašu netupitanta/palonosetrona kapsulu lietošanu. Lietošana vienlaikus ar ketokonazolu neietekmēja palonosetrona farmakokinētiku. CYP3A4 induktora rifampicīna lietošana kopā tikai ar Akynzeo samazināja netupitanta AUC 5,2 reizes, bet C_{max} – 2,6 reizes. Lietošana vienlaikus ar rifampicīnu neietekmēja palonosetrona farmakokinētiku. Tātad piesardzīgi jāizvērtē lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu), un jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu).

Cita mijiedarbība

Maz ticams, ka netupitanta/palonosetrona kapsulas mijiedarbojas ar zālēm, kas ir P-gp substrāti. Netupitants nav P-gp substrāts. Netupitantu lietojot 12 dienu digoksīna kursa 8. dienā, digoksīna farmakokinētikas izmaiņas nenovēroja.

Maz ticams, ka netupitants un tā metabolīti inhibē BCRP un glikuronidācijas izozīmu UGT2B7, ko transportē izplūdes transportieri, bet, ja tomēr inhibē, tā klīniskais būtiskums ir niecīgs.

In vitro pētījumu dati liecina, ka netupitants inhibē UGT2B7, šādas iedarbības nozīmīgums klīniskos apstākļos nav noteikts. Ieteicama piesardzība, kad netupitantu kombinē ar perorāli lietojamu šā enzīma substrātu (piem., zidovudīnu, valproiskābi un morfiju).

In vitro pētījumu dati rāda, ka netupitants inhibē transportiera BCRP noplūdi. Šīs iedarbības klīniskais būtiskums nav noteikts.

In vitro pētījumu dati rāda, ka netupitants ir P-gp inhibitors. Pētījumā, kas veikts ar veseliem brīvprātīgajiem, netupitants neietekmēja P-gp substrāta digoksīna iedarbību, turpretim tā C_{max} tas palielināja 1,09 reizes [90% TI 0,9-1,31]. Iespējams, ka šī iedarbība varētu būt vēl izteiktāka, un tādā gadījumā klīniski nozīmīga vēža slimniekiem, it īpaši tādiem, kuru nieru darbība neatbilst normai. Tādēļ ieteicama piesardzība, kad netupitantu kombinē ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem, kā dabigatrānu vai kolhicīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietes reproduktīvā vecumā, kamēr viņas ārstējas ar netupitanta/palonosetrona kapsulām, nedrīkst būt grūtnieces, un viņām nedrīkst iestāties grūtniecība. Visām sievietēm pirmsmenopauzes vecumā pirms ārstēšanās kursa jāveic grūtniecības tests. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar šīm zālēm un vēl mēnesi pēc ārstēšanās beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Netupitants

Dati par netupitanta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tostarp teratogēnu iedarbību trušiem bez drošuma robežas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palonosetrons

Dati par palonosetrona lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Dati par dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu palonosetrona ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Netupitanta/palonosetrona kapsulas ir kontrindicētas grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai palonosetrons vai netupitants izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Netupitanta/palonosetrona kapsulas nav ieteicamas barošanas ar krūti laikā. Terapijas laikā ar šīm zālēm un 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Netupitants

Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota.

Palonosetrons

Pētījumā ar žurkām novērota sēklvadu epitēlija deģenerācija (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Netupitanta/palonosetrona kapsulas mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā tas var izraisīt reiboni, miegainību vai nogurumu, pacienti jābrīdina, ka viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja parādās šādi simptomi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bieži novērotas blakusparādības, kas saistītas ar netupitanta/palonosetrona kapsulu lietošanu, bija galvassāpes (3,6%), aizcietējums (3,0%) un nogurums (1,2%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Blakusparādības norādītas tālāk atbilstīgi MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Biežuma klasificēšanai izmantots šāds iedalījums:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>			Cistīts
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		Neitropēnija	Leikopēnija
		Leikocitoze	Limfocitoze
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		Samazināta ēstgriba	Hipokaliēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>		Bezmiegs	Akūta psihoze
			Garastāvokļa izmaiņas
			Miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes	Reibonis	Hipestēzija
			Miegainība
<i>Acu bojājumi</i>			Konjunktivīts
			Neskaidra redze
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Troksnis ausī
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde	Aritmija
		Kardiomiopātija	Otrās pakāpes atrioventrikulāra blokāde
		Vadīšanas traucējumi	Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde
		Tahikardija	Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde
			Mitrālā vārstuļa mazspēja
			Miokarda išēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipertensija	Pietvīkums
			Hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		Žagas	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums	Vēdera uzpūšanās	Sausa mute
		Sāpes vēderā	Disfāģija
		Caureja	Atraugas
		Dispepsija	Hemoroīdi
		Gāzu uzkrāšanās	Aplikta mēle
		Slikta dūša	Vemšana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Matu izkrišana	Eritēma
		Nātrene	Nieze
			Izsitumi
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Sāpes mugurā
			Sāpes ekstremitātēs

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nogurums	Astēnija	Karstuma izjūta
			Nekardiālas sāpes krūtīs
			Produkta neparasta garša
<i>Izmeklējumi</i>		Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās	Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs
		Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
		Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs	Kreatīna fosfokināzes MB līmeņa paaugstināšanās asinīs
		Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	Urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs
			Elektrokardiogrammā ST segmenta noslīdējums
			Elektrokardiogrammā patoloģisks ST-T segments
			Mioglobīna līmeņa paaugstināšanās asinīs
			Neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās
			Troponīna līmeņa paaugstināšanās

Pēcreģistrācijas dati liecina, ka nevēlamo blakusparādību profils kopumā ir līdzīgs klīniskajos pētījumos novērotajam.

Dažu nevēlamo blakusparādību apraksts

Netupitants

Neviena no bieži konstatētajām nevēlamajām blakusparādībām nav attiecināma uz netupitantu, fiksētās kombinācijas jauno komponentu.

Palonosetrons

Lietojot palonosetronu 0,75 mg devā, ir ziņots par gadījumiem, kad radies aizcietējums ar fekāliju sablīvēšanos, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija.

Turklāt, iekšķīgi lietojot palonosetronu, ziņots par blakusparādībām – acu pietūkumu, aizdusu un muskuļu sāpēm, taču tās nav novērotas šo zāļu izstrādes laikā. Visas šīs blakusparādības novēroja retāk.

Pēc intravenozas palonosetrona lietošanas pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par anafilaksi, anafilaktiskām/anafilaktoīdām reakcijām un šoku. Iespējamās pazīmes: nātrene, nieze, angioedēma, zems asinsspiediens, sasprindzinājums rīklē, sasprindzinājums krūškurvī, aizdusa, samaņas zudums.

Ir ziņots arī par serotonīna sindromu. Iespējamās pazīmes: trīce, satraukums, svišana, miokloniskas kustības, hipertoniya un drudzis.

Netupitanta un palonosetrona kombinētā kapsula

Šīs zāles var saturēt nelielu daudzumu no sojas iegūta leciīna. Tāpēc pacienti, kuriem ir konstatēta paaugstināta jutība pret zemesriekšiem vai soju, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu alerģiskas reakcijas pazīmes. Iespējamās pazīmes: nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, apgrūtināta elpošana vai rīšana, mutes, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un reizēm asinsspiediena pazemināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pamatojoties uz pieredzi veseliem cilvēkiem, kuri iekšķīgi lietoja netupitantu 600 mg kombinācijā ar palonosetronu 1,50 mg, iespējamie akūtie pārdozēšanas simptomi ir galvassāpes, reibonis, aizcietējums, nemiers, sirdsklauves, pacilāts garastāvoklis un sāpes kājās. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc zāļu lietošana un jānodrošina vispārēja balstterapija un novērošana. Netupitanta un palonosetrona antiemētiskās darbības dēļ ar zālēm izraisīta vemšana var nebūt efektīva. Dialīzes pētījumi nav veikti. Taču palonosetrona un netupitanta lielā izkliedes tilpuma dēļ maz ticams, ka dialīze būs efektīva ārstēšanas metode pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un sliktu dūšu, serotonīna (5-HT₃) antagonisti; ATĶ kods: A04AA55

Darbības mehānisms

Netupitants ir selektīvs cilvēka P vielas/neirokinīna 1 (NK₁) receptoru antagonists. Palonosetrons ir 5-HT₃ receptora antagonists ar spēcīgas saistīšanās afinitāti pret šo receptoru, bet afinitāte pret citiem receptoriem ir neliela, vai tās nav vispār. Ķīmijterapijas līdzekļi izraisa sliktu dūšu un vemšanu, stimulējot serotonīna atbrīvošanos no tievās zarnas enterohromafīnajām šūnām. Pēc tam serotonīns aktivizē 5-HT₃ receptorus, kas atrodas uz klejotājnerva aferentajām šķiedrām, izraisot vemšanas refleksu.

Aizkavēta vemšana saistīta ar tahikinīnu grupas neirokinīna 1 (NK₁) receptoru (kas plaši sastopami centrālajā un perifērajā nervu sistēmā) aktivizēšanos, ko izraisa P viela. Kā pierādīts *in vitro* un *in vivo* pētījumos, netupitants inhibē atbildreakcijas, kur mediators ir P viela.

Tika pierādīts, ka pēc 300 mg netupitanta lietošanas netupitants šķērso asins-smadzeņu barjeru ar NK₁ receptora saistības pakāpi 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% un 76,0% svītrainajā ķermenī (striatum) attiecīgi pēc 6, 24, 48, 72 un 96 stundām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos atsevišķos pivotālos pētījumos pierādīts, ka Akynzeo iekšķīga lietošana kopā ar deksametazonu novērš akūtu un aizkavētu sliktu dūšu un vemšanu, ko rada izteikti emetogēna un vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija.

Izteikti emetogēnas ķīmijterapijas (IEĶ) pētījums

Daudzcentru, nejaušinātā, paralēlā, dubultmaskētā, kontrolētā klīniskā pētījumā 694 pacientiem salīdzināja vienas devas iekšķīgi lietojama netupitanta kopā ar iekšķīgi lietojamu palonosetronu un vienas devas iekšķīgi lietojama palonosetrona efektivitāti un drošumu vēža pacientiem, kas saņem ķīmijterapijas kursu, kurā ietilpst cisplatīns (mediānā deva = 75 mg/m²). Akynzeo efektivitāti

novērtēja 135 pacientiem, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu devu (netupitantu 300 mg un palonosetronu 0,5 mg), un 136 pacientiem, kas saņēma tikai iekšķīgi lietojamu palonosetronu 0,5 mg.

Ārstēšanas shēmas Akynzeo un palonosetrona 0,5 mg grupām atainotas tālāk tekstā esošajā tabulā.

2. tabula. Ārstēšanas ar iekšķīgi lietojamu līdzekli pret vemšanu shēma – IEĶ pētījums

Ārstēšanas shēma	1. diena	No 2. līdz 4. dienai
Akynzeo	Akynzeo (netupitants 300 mg + palonosetrons 0,5 mg) Deksametazons 12 mg	Deksametazons 8 mg vienu reizi dienā
Palonosetrons	Palonosetrons 0,5 mg Deksametazons 20 mg	Deksametazons 8 mg divas reizes dienā

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pilnīgas atbildreakcijas (PR) rādītājs (definēta kā vemšanas epizožu neesamība, nelietojot glābējzāles) 120 stundu laikā (vispārējā fāze) pēc izteikti emetogēnas ķīmijterapijas lietošanas sākuma.

Galveno šajā pētījumā iegūto rezultātu kopsavilkums atainots tālāk 3. tabulā.

3. tabula. Reaģējošo cisplatīna ķīmijterapiju saņēmušo pacientu daļa pēc ārstēšanas grupas un fāzes

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetrons 0,5 mg N = 136 %	p vērtība
Primārais mērķa kritērijs			
Pilnīga atbildreakcija			
Vispārējā fāze [§]	89,6	76,5	0,004
Nozīmīgākie sekundārie mērķa kritēriji			
Pilnīga atbildreakcija			
Akūtā fāze [‡]	98,5	89,7	0,007
Aizkavētā fāze [†]	90,4	80,1	0,018
Vemšanas neesamība			
Akūtā fāze	98,5	89,7	0,007
Aizkavētā fāze	91,9	80,1	0,006
Vispārējā fāze	91,1	76,5	0,001
Nozīmīgi sliktas dūšas neesamība			
Akūtā fāze	98,5	93,4	0,050
Aizkavētā fāze	90,4	80,9	0,004
Vispārējā fāze	89,6	79,4	0,021

[‡] Akūtā fāze: 0–24 stundas pēc cisplatīna lietošanas.

[†] Aizkavētā fāze: 25–120 stundas pēc cisplatīna lietošanas.

[§] Vispārējā: 0–120 stundas pēc cisplatīna lietošanas.

Vidēji emetogēnas ķīmijterapijas (VEĶ) pētījums

Daudzcentru, nejaušinātā, paralēlā, dubultmaskētā, ar aktīvo vielu kontrolētā pārākuma pētījumā salīdzināja vienas iekšķīgi lietojamas Akynzeo devas un vienas iekšķīgi lietojamas palonosetrona 0,5 mg devas efektivitāti un drošumu vēža pacientiem, kam plānots saņemt antraciklīna un ciklofosfamīda kursa pirmo ciklu norobežota ļaundabīga audzēja ārstēšanai. Laikā, kad notika pētījums, antraciklīnu-ciklofosfamīdu saturošus ķīmijterapijas kursus uzskatīja par vidēji emetogēniem. Jaunākajos norādījumos precizēts, ka šie kursi ir izteikti emetogēni. Visi pacienti saņēma vienu iekšķīgu deksametazona devu.

4. tabula. Ārstēšanas ar iekšķīgi lietojamu līdzekli pret vemšanu shēma – VEĶ pētījums

Ārstēšanas shēma	1. diena	No 2. līdz 3. dienai
Akynzeo	Akynzeo netupitants 300 mg Palonosetrons 0,5 mg Deksametazons 12 mg	Nenotiek ārstēšana ar līdzekli pret vemšanu
Palonosetrons	Palonosetrons 0,5 mg Deksametazons 20 mg	Nenotiek ārstēšana ar līdzekli pret vemšanu

Pēc 1. cikla pacienti varēja izvēlēties piedalīties vairāku ciklu pagarinājumā, kurā viņi saņēma to pašu 1. ciklā nozīmēto ārstēšanu. Nevienam pacientam iepriekš nenoteica atkārtotu secīgu ciklu skaita ierobežojumu. Pavisam 1450 pacientu (Akynzeo n = 725; palonosetrons n = 725) saņēma pētījuma zāles. No tiem 1438 pacienti (98,8%) pabeidza 1. ciklu un 1286 pacienti (88,4%) ārstēšanos turpināja vairāku ciklu pagarinājumā. Pavisam 907 pacienti (62,3%) pabeidza vairāku ciklu pagarinājumu, nepārsniedzot astoņus ārstēšanas ciklus. Pavisam 724 pacientus (99,9%) ārstēja ar ciklofosfamīdu. Visus pacientus papildus ārstēja ar doksorubicīnu (68,0%) vai epirubicīnu (32,0%).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PR rādītājs aizkavētajā fāzē, 25–120 stundas pēc ķīmijterapijas lietošanas sākuma.

Galveno šajā pētījumā iegūto rezultātu kopsavilkums atainots tālāk tekstā esošajā tabulā.

5. tabula. Reaģējušo antraciklīna un ciklofosfamīda ķīmijterapiju saņēmušo pacientu daļa pēc ārstēšanas grupas un fāzes – 1. cikls

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetrons 0,5 mg N = 725 %	p vērtība*
Primārais mērķa kritērijs			
Pilnīga atbildreakcija			
Aizkavētā fāze [†]	76,9	69,5	0,001
Nozīmīgākie sekundārie mērķa kritēriji			
Pilnīga atbildreakcija			
Akūtā fāze [‡]	88,4	85,0	0,047
Vispārējā fāze [§]	74,3	66,6	0,001
Vemšanas neesamība			
Akūtā fāze	90,9	87,3	0,025

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetrons 0,5 mg N = 725 %	p vērtība*
Aizkavētā fāze	81,8	75,6	0,004
Vispārējā fāze	79,8	72,1	<0,001
Nozīmīgi sliktas dūšas neesamība			
Akūtā fāze	87,3	87,9	N.S.
Aizkavētā fāze	76,9	71,3	0,014
Vispārējā fāze	74,6	69,1	0,020

* p vērtība no Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testa, sadalīts pēc vecuma grupas un reģiona.

‡ Akūtā fāze: 0–24 stundas pēc antraciklīna un ciklofosfamīda kursa.

† Aizkavētā fāze: 25–120 stundas pēc antraciklīna un ciklofosfamīda kursa.

§ Vispārējā: 0–120 stundas pēc antraciklīna un ciklofosfamīda kursa.

Pacienti turpināja piedalīties vairāku ciklu pagarinājumā līdz 7 papildu ķīmijterapijas cikliem. Akynzeo antiemetiskā darbība saglabājās visos atkārtotajos ciklos pacientiem, kas turpināja piedalīties katrā no vairākiem cikliem.

Sliktas dūšas un vemšanas ietekmi uz pacientu ikdienu novērtēja ar dzīves kvalitātes novērtēšanas rādītāju – anketu par vemšanu (*Functional Living Index–Emesis – FLIE*). Pacientu daļa, kas norādīja novērtējumu „vispārēji neietekmē ikdienas dzīvi”, bija par 6,3% lielāka (p vērtība = 0,005) Akynzeo grupā (78,5%) nekā palonosetrona grupā (72,1%).

Vairāku ciklu drošuma pētījums pacientiem, kas saņēma izteikti emetogēnu ķīmijterapiju vai vidēji emetogēnu ķīmijterapiju

Vienā atsevišķā pētījumā pavisam 413 pacienti, kuri saņēma sākotnējos un atkārtotus ķīmijterapijas ciklus (ieskaitot karboplatīna, cisplatīna, oksaplatīna un doksorubicīna shēmas) tika nejaušināti iedalīti grupās, lai saņemtu Akynzeo (n = 309) vai aprepitantu un palonosetronu (n = 104). Drošums un efektivitāte saglabājās visos ciklos.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Akynzeo visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās akūtas un aizkavētas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, ko rada izteikti emetogēna cisplatīna vēža ķīmijterapija un vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Netupitants

Dati par netupitanta absolūto bioloģisko pieejamību cilvēkam nav pieejami; atbilstīgi datiem, kas iegūti divos pētījumos ar intravenozi ievadamu netupitantu, noteikts, ka bioloģiskā pieejamība cilvēkam pārsniedz 60%.

Vienas iekšķīgi lietojamās devas pētījumos netupitants plazmā bija izmērāms no 15 minūtēm līdz 3 stundām pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā atbilda pirmās pakāpes uzsūkšanās procesam, un C_{max} sasniedza apmēram 5 stundās. Devās no 10 mg līdz 300 mg C_{max} un AUC rādītāji palielinājās virsproporcionāli.

82 veselīgiem cilvēkiem, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu netupitanta 300 mg devu, netupitanta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija 486 ± 268 ng/ml (vidējais \pm SN), bet mediānais laiks līdz

maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) bija 5,25 stundas, AUC bija 15032 ± 6858 h.ng/ml. Apkopotā analizē sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem netupitanta iedarbība izpaudās spēcīgāk; C_{max} palielinājās 1,31 reizi, AUC – 1,02 reizes, bet eliminācijas pusperiods – 1,36 reizes. Pēc maltītes ar augstu tauku saturu netupitanta $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,1 reizi un 1,2 reizes.

Palonosetrons

Pēc iekšķīgas lietošanas palonosetrons uzsūcas labi, tā absolūtā bioloģiskā biopieejamība sasniedz 97%. Pēc vienas iekšķīgi lietotas devas, izmantojot buferētu šķīdumu, vidējā maksimālā palonosetrona koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) veseliem cilvēkiem bija proporcionāls devai tās diapazonā 3,0–80 µg/kg.

36 veseliem vīriešiem un sievietēm, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu 0,5 mg palonosetrona devu, maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (vidējais \pm SN), bet laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) bija $5,1 \pm 1,7$ stundas. Sievietēm ($n = 18$) vidējais AUC bija par 35% lielāks, bet vidējā C_{max} bija par 26% lielāka nekā vīriešiem ($n = 18$). 12 vēža pacientiem, kas vienu stundu pirms ķīmijterapijas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu palonosetrona 0,5 mg devu, C_{max} bija $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, bet T_{max} bija $5,1 \pm 5,9$ stundas. Vēža pacientiem AUC bija par 30% lielāks nekā veseliem cilvēkiem. Maltīte ar augstu tauku saturu neietekmēja iekšķīgi lietojama palonosetrona C_{max} un AUC.

Izkliede

Netupitants

Pēc vienas iekšķīgi lietotas 300 mg devas vēža pacientiem netupitanta izplatību raksturoja ar divu daļu modeli: novērtētais mediānais sistēmiskais klīrens $20,5$ l/h un liels izklijes tilpums centrālajā daļā (486 l). Koncentrācijā no 10 līdz 1500 ng/ml ar cilvēka plazmas proteīniem saistās >99% netupitanta un tā divu galveno metabolītu M1 un M3. Ar plazmas proteīniem saistās >97% trešā galvenā metabolīta M2.

Palonosetrons

Palonosetrona izklijes tilpums ir apmēram $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Apmēram 62% palonosetrona saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Netupitants

Cilvēka plazmā konstatēti trīs metabolīti, ja iekšķīgi lietotas vismaz 30 mg lielas netupitanta devas (desmetila atvasinājums M1; N-oksīda atvasinājums M2; OH-metila atvasinājums M3). *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka CYP3A4 un mazākā mērā – CYP2D6 un CYP2C9 ir iesaistīti netupitanta metabolismā. Pēc vienas iekšķīgi lietotas 300 mg netupitanta devas 96 stundu periodā pēc devas vidējā netupitanta daudzuma plazmā/radioaktīvo savienojumu plazmā attiecība bija diapazonā no 0,13 līdz 0,49. Attiecība bija atkarīga no laika, vērtības samazinājās pakāpeniski 24 stundas pēc devas, kas liecina, ka netupitants metabolizējas ātri. M1, M2 un M3 vidējā C_{max} bija apmēram attiecīgi 11%, 47% un 16% no primārā savienojuma; M2 bija mazākais AUC attiecībā pret primāro savienojumu (14%), bet M1 un M3 AUC bija apmēram attiecīgi 29% un 33% no primārā savienojuma. Dzīvnieku farmakodinamiskajā modelī konstatēts, ka M1, M2 un M3 metabolīti ir farmakoloģiski aktīvi, M3 bija visspēcīgākais, bet M2 – vismazaktīvākais.

Palonosetrons

Palonosetrons izvadās pa vairākiem ceļiem, apmēram 50% metabolizējas, veidojot divus primāros metabolītus: N-oksīda palonosetronu un 6-S-hidroksi-palonosetronu. Katram šim metabolītam 5-HT₃ receptoru antagonistiskā darbība ir mazāka nekā 1% no palonosetrona radītās. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka CYP2D6 un mazākā mērā – CYP3A4 un CYP1A2 ir iesaistīti palonosetrona metabolismā. Taču klīniskie farmakokinētiskie rādītāji būtiski neatšķiras vājiem un spēcīgiem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem.

Eliminācija

Netupitants

Pēc Akynzeo vienas devas lietošanas netupitants no organisma izvadās multieksponenciālā veidā, vēža pacientiem vidējais šķietamās eliminācijas pusperiods ir 88 stundas.

Klīrenss caur nierēm nav nozīmīgs ar netupitantu saistītu struktūru eliminācijas ceļš. Netupitanta iekšķīgi lietojama deva neizmainītā veidā ar urīnu izdalās vidēji mazāk par 1%; pavisam 3,95% un 70,7% radioaktīvās devas tika izvadīts attiecīgi ar urīnu un fēcēm.

Apmēram puse no [14C]-netupitanta veidā iekšķīgi lietotā radioaktīvā savienojuma tika izvadīta ar urīnu un fēcēm 120 stundu laikā pēc lietošanas. Noteikts, ka pilnīga eliminācija pa abiem ceļiem notikusi līdz 29.–30. dienai pēc devas.

Palonosetrons

Pēc vienas iekšķīgi lietotas 0,75 mg [14C]-palonosetrona devas sešiem veseliem cilvēkiem 85–93% kopējo radioaktīvo savienojumu izdalījās ar urīnu, bet 5–8% izvadījās ar fēcēm. Nemainītā veidā ar urīnu izdalītā palonosetrona daudzums bija apmēram 40% no lietotās devas. Saņemot 0,5 mg palonosetrona kapsulās, veseliem cilvēkiem palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 37 ± 12 stundas (vidējais \pm SN), bet vēža pacientiem $t_{1/2}$ bija 48 ± 19 stundas. Pēc apmēram 0,75 mg palonosetrona ievadīšanas vienā devā intravenozi palonosetrona kopējais organisma klīrenss veseliem cilvēkiem bija 160 ± 35 ml/h/kg (vidējais \pm SN), bet klīrenss caur nierēm bija $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Netupitants

Netupitanta maksimālā koncentrācija un kopējā iedarbība pacientiem ar viegliem ($n = 8$), vidēji smagiem ($n = 8$) un smagiem ($n = 2$) aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar atbilstīgiem veseliem cilvēkiem bija stiprāka, kaut arī atsevišķiem cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem un atsevišķiem veseliem cilvēkiem tā izteikti atšķīrās. Netupitanta iedarbība (C_{max} , AUC_{0-t} un $AUC_{0-\infty}$) salīdzinājumā ar atbilstīgiem veseliem cilvēkiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 11%, 28% un 19% stiprāka, bet pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem – attiecīgi par 70%, 88% un 143% stiprāka. Tāpēc pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 9 punkti pēc Child-Pugh klasifikācijas) ir ierobežoti.

Palonosetrons

Salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona kopējo organisma klīrensu. Lai gan pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods un vidējā sistēmiskā iedarbība ir ilgāka, tas neattiecas devas samazināšanu.

Nieru darbības traucējumi

Netupitants

Īpaši pētījumi, lai novērtētu netupitanta lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti. ADME pētījumā mazāk par 5% visa ar netupitantu saistītā materiāla izdalījās ar urīnu un mazāk par 1% netupitanta devas nemainītā veidā izvadījās ar urīnu, tāpēc netupitanta vai metabolītu uzkrāšanās pēc vienas devas būtu niecīga. Turklāt populācijas farmakokinētikas pētījumā nekonstatēja saistību starp netupitanta farmakokinētiskajiem rādītājiem un nieru disfunkcijas marķieriem.

Palonosetrons

Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētiskos rādītājus. Intravenozi ievadīta palonosetrona kopējā sistēmiskā iedarbība pacientiem ar smagiem traucējumiem palielinājās par apmēram 28%, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Populācijas farmakokinētikas pētījumā pacientiem, kam samazinājās kreatinīna klīrenss (CL_{CR}), samazinājās arī palonosetrona klīrenss, taču šāda samazināšanās būtiski nemaina palonosetrona iedarbību.

Tāpēc Akynzeo pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var lietot, nepielāgojot devu.

Ne netupitanta, ne palonosetrona lietošana nav novērtēta pacientiem ar terminālu nieru mazspēju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Palonosetrons

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska. Neklīniskie standartpētījumi liecina, ka palonosetrons, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietots, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar kambaru depolarizāciju un repolarizāciju, un pagarināt darbības iespējamo ilgumu. Sēklvadu epitēlija deģenerācija tika saistīta ar palonosetrona perorālu lietošanu pēc viena mēneša atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūsnību, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību. No pētījumiem ar dzīvniekiem pieejamie dati par pārnesei caur placentu ir tikai ierobežoti (skatīt 4.6. apakšpunktu). Palonosetrons nav mutagēns. Lielas palonosetrona devas (katrai devai vismaz 15 reizes pārsniedzot cilvēka terapeitiskās devas un iedarbības ilgumu), lietotas divus gadus katru dienu, palielināja aknu audzēju, endokrīno dziedzeru jaunveidojumu (vairogdziedzerī, hipofīzē, aizkuņģa dziedzerī, virsnieru serdē) un ādas audzēju sastopamības biežumu žurkām, bet ne pelēm. Šos procesus izraisošie mehānismi nav pilnībā izprotami, taču tā kā tika izmantotas lielas devas, bet cilvēkiem šīs zāles paredzētas lietošanai vienreiz, tad klīniskai lietošanai iegūtie dati nav uzskatāmi par būtiski nozīmīgiem.

Netupitants un kombinācija ar palonosetronu

Atbilstīgi datiem par farmakoloģisko drošumu un vienas devas un atkārtotu devu toksicitāti neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska. Pēc atkārtotas netupitanta lietošanas žurkām un suņiem novēroja fosfolipidozi (putu makrofāgus). Pēc atveseļošanās perioda šāda iedarbība bija pārejoša vai daļēji pārejoša. Šo atražu nozīmīgums cilvēkam nav zināms.

Neklīniskie standartpētījumi liecina, ka netupitants un tā metabolīti, kā arī kombinācija ar palonosetronu, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietota, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar kambaru depolarizāciju un repolarizāciju, un pagarināt darbības iespējamo ilgumu. Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem ar netupitantu neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti, atnešanos vai postnatālo attīstību. Pēc netupitanta lietošanas trušiem organoģenēzes laikā katru dienu 10 mg/kg/dienā un vairāk auglim biežāk novēroja ekstremitāšu un ķepu patoloģisku novietojumu, saplūdušus krūškaula segmentus un papildu plaušu daivas ģenēzi. Eksperimentālā devu diapazona pētījumā ar trušiem grupā, kam deva bija 30 mg/kg/dienā, četriem viena metiena augļiem novēroja aukslēju šķeltni, mikroftalmiju un afakiju. Šo atražu nozīmība cilvēkam nav zināma. No netupitanta pētījumiem ar dzīvniekiem dati par pārnesei caur placentu un laktāciju nav pieejami. Netupitants nav mutagēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cietās kapsulas saturs:

Netupitanta tabletes

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Saharozes laurīnskābes esteri

Povidons K30

Kroskarmelozes nātrijs sāls
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds
Nātrijs stearilfumarāts
Magnija stearāts

Palonosetrona mīkstā kapsula

Kapsulas saturs

Glicerīna monokaprilkaproāts (I tips)
Glicerīns
Poliglicerīna oleāts
Attīrīts ūdens
Butilhidroksianizols (E320)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Glicerīns
Sorbīts
1,4 sorbitāns
Titāna dioksīds (E171)

Cietās kapsulas apvalks:

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Drukas tinte

Šellakas glazūra (daļēji esterificēta)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisters.

Iepakojumā ir viena cietā kapsula vai 4 x 1 cietā kapsula perforētos dozējamu vienību blisteros.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Īrija.

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur fosnetupitanta hlorīda hidrohlorīdu, kas atbilst 235 mg fosnetupitanta (*fosnetupitant*), kas atbilst 197,5 mg netupitanta (*netupitant*), un palonosetrona hidrohlorīdu, kas atbilst 0,25 mg palonosetrona (*palonosetron*).

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 4,7 mg fosnetupitanta, kas atbilst 3,95 mg netupitanta, un 0,005 mg palonosetrona.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 24,8 mg nātrijs.

Sagatavojot un atšķaidot ar nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, galīgais šķīdums satur apmēram 202 mg nātrijs.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts amorfs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Akynzeo ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- akūtas un aizkavētas sliktas dūšas un vemšanas, ko rada izteikti emetogēna cisplatīna vēža ķīmijterapija, novēršanai;
- akūtas un aizkavētas sliktas dūšas un vemšanas, ko rada vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija, novēršanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 235 mg/0,25 mg (sagatavota un atšķaidīta pulvera viena flakona saturs), ko ievada 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, infūziju sākot apmēram 30 minūtes pirms katra ķīmijterapijas cikla sākuma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Infūzijas beigās infūzijas sistēma jāskalo ar to pašu nesējšķīdumu, lai nodrošinātu visu zāļu ievadīšanu.

Ieteicamā iekšķīgi lietojamā deksametazona deva jāsamazina par apmēram 50%, ja to lieto kopā ar fosnetupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu un lietošanas režīmu klīniskajos pētījumos 5.1. apakšpunktā).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Ja šīs zāles lieto par 75 gadiem vecāki pacienti, jāievēro piesardzība, jo aktīvo vielu eliminācijas pusperiods ir ilgs un pieredze šajā pacientu grupā ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. Netupitanta izvadīšana caur nierēm ir niecīga. Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētiskos rādītājus. Intravenozi ievadīta palonosetrona kopējā sistēmiskā iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem palielinājās par apmēram 28%, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem. Palonosetrona vai netupitanta farmakokinētika pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kam nepieciešama hemodialīze, nav pētīta, dati par fosnetupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombinācijas efektivitāti vai drošumu šiem pacientiem nav pieejami. Tāpēc šiem pacientiem no lietošanas jāizvairās.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (5–8 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 9 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežoti. Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt saistīta ar pastiprinātu netupitanta iedarbību, tāpēc šiem pacientiem šīs zāles jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Akynzeo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles jāievada intravenozi. Ieteicamā intravenozā ievadīšana ir 30 minūšu ilga nepārtraukta intravenoza infūzija (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aizcietējums

Palonosetrons var paātrināt resnās zarnas tranzīta laiku, tāpēc pacienti, kam agrāk bijis aizcietējums vai subakūta zarnu nosprostošanās pazīmes, pēc zāļu lietošanas jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Pēc vienu pašu 5-HT₃ antagonistu lietošanas vai pēc to lietošanas kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm (tostarp selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) un serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI) ziņots par serotonīna sindromu. Atbilstoši ieteicams novērot pacientus, vai viņiem nerodas serotonīna sindromam līdzīgi simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

EKG pētījumā veseli pieauguši brīvprātīgie vīrieši un sievietes iekšķīgi lietoja netupitantu 200 mg vai 600 mg kopā ar iekšķīgi lietojamu palonosetronu attiecīgi 0,5 mg vai 1,5 mg. Pētījumā klīniski nozīmīgu ietekmi uz EKG parametriem nenovēroja: lielākais ar placebo un pamatdatiem koriģētā QTc intervāla punkta aprēķins bija 7,0 ms (vienpusējā 95% ticamības intervāla augšējā robežvērtība 8,8 ms), ko novēroja 16 stundas pēc supratrapeitisku devu lietošanas (600 mg netupitanta un 1,5 mg palonosetrona). Ar placebo un pamatdatiem koriģētā QTc intervāla punktu aprēķinu 95% ticamības intervāla augšējā robežvērtība visos laika brīžos 2 dienu laikā pēc zāļu ievadīšanas pētījuma ietvaros aizvien nepārsniedza 10 ms.

Taču, tā kā netupitanta un palonosetrona hidrochlorīda kombinācija satur 5-HT₃ receptora antagonistu, piesardzība jāievēro, ja šīs zāles lieto vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, un pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos vai tās iespējamu attīstību. Šie nosacījumi attiecas uz pacientiem, kam pašiem vai ģimenes anamnēzē bijusi QT intervāla pagarināšanās, elektrolītu novirzes no normas, sastrēguma sirds mazspēja, bradiaritmija, vadīšanas traucējumi, kā arī uz pacientiem, kas lieto antiaritmiskus līdzekļus vai citas zāles, kuras izraisa QT intervāla pagarināšanos vai elektrolītu novirzes no normas. Pirms lietošanas jākorrigē hipokaliēmija un hipomagnēmija.

Šīs zāles nedrīkst lietot sliktas dūšas un vemšanas novēršanai nākamajās dienās pēc ķīmijterapijas, ja tas nav saistīts ar citas ķīmijterapijas lietošanu.

Tās nedrīkst lietot sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai pēc ķīmijterapijas.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo par šādiem pacientiem pieejamie dati ir ierobežoti.

Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus iekšķīgi lieto aktīvās vielas, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A4 un kurām ir šaurs terapeitiskais diapazons (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķīmijterapijas līdzekļi, kas ir CYP3A4 substrāti

Netupitants ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, tas var pastiprināt ķīmijterapijas līdzekļu, kas ir CYP3A4 substrāti, piemēram, docetaksela, iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc pacienti jānovēro, vai viņiem nepastiprinās ķīmijterapijas līdzekļu, kas ir CYP3A4 substrāti, tostarp irinotekāna, toksicitāte. Turklāt netupitants var arī ietekmēt tādu ķīmijterapijas līdzekļu efektivitāti, kas aktivizējami ar CYP3A4 metabolismu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur apmēram 24,8 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,24% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Sagatavojot un atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, galīgais šķīdums satur apmēram 202 mg nātrija devā, kas ir līdzvērtīgi 10,1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Ievadot intravenozi, fosnetupitants ātri pārvēršas par netupitantu.

Mijiedarbība ar citām zālēm pēc intravenozi lietojama fosnetupitanta ievadīšanas ir iespējama ar aktīvajām vielām, kas mijiedarbojas ar iekšķīgi lietojamu netupitantu. Tālāk aprakstītā informācija iegūta no pētījumiem, kas veikti ar iekšķīgi lietojamu netupitantu, un pētījumiem, kas veikti ar intravenozi lietojamu fosnetupitantu.

Cilvēkiem netupitants tiek izvadīts galvenokārt aknu metabolisma ceļā, kur mediators ir CYP3A4, minimāli tas tiek izvadīts caur nierēm. Cilvēkiem 300 mg devā netupitants ir CYP3A4 substrāts un vidēji spēcīgs inhibitors. Palonosetrons no organisma tiek izvadīts gan caur nierēm, gan metabolisma ceļā, metabolisma gadījumā mediatori ir vairāki CYP enzīmi. Palonosetronu galvenokārt metabolizē CYP2D6, kā arī nedaudz CYP3A4 un CYP1A2 izoenzīmi. Atbilstīgi pētījumiem *in vitro* klīniski nozīmīgās koncentrācijās palonosetrons neinhibē un neinducē citohroma P450 izoenzīmu.

Iekšķīgi lietojama netupitanta un iekšķīgi lietojama palonosetrona mijiedarbība

Iekšķīgi lietojama netupitanta un iekšķīgi lietojama palonosetrona klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota.

Mijiedarbība ar CYP3A4 substrātiem

Deksametazons

Vienas iekšķīgas devas 300 mg netupitanta vai vienas intravenozi ievadāmas devas 235 mg fosnetupitanta lietošana kopā ar deksametazona kursu (20 mg 1. dienā, pēc tam 8 mg divreiz dienā no 2. dienas līdz 4. dienai) nozīmīgi pastiprināja deksametazona iedarbību no laika un devas atkarīgā veidā. Lietojot kopā ar 300 mg netupitanta vai 235 mg fosnetupitanta, deksametazona AUC_{84-∞} (4. diena) palielinājās 2,4 reizes. Lietojot kopā ar deksametazonu, netupitanta farmakokinētiskais profils nemainījās.

Tāpēc, lietojot kopā ar fosnetupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombināciju, iekšķīgi lietojamā deksametazona deva jāsamazina par apmēram 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķīmijterapijas zāles (docetaksels, etopozīds, ciklofosfamīds)

Lietojot kopā ar netupitanta/palonosetrona kapsulām, docetaksela un etopozīda iedarbība pastiprinājās par attiecīgi 37% un 21%. Konsekventu ciklofosfamīda ietekmi pēc lietošanas kopā ar netupitantu nenovēroja.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Lietojot kopā ar vienu iekšķīgu devu 60 µg etinilestradiola un 300 µg levonorgestreļa, netupitanta/palonosetrona kapsulas nozīmīgi neietekmēja etinilestradiola AUC, bet levonorgestreļa AUC palielināja 1,4 reizes; klīniska ietekme uz hormonālās kontracepcijas efektivitāti ir maz ticama. Netupitanta un palonosetrona farmakokinētikas būtiskas izmaiņas nenovēroja.

Eritromicīns un midazolāms

Katras no šīm zālēm lietojot kopā ar iekšķīgi lietotu netupitantu, eritromicīna un midazolāma iedarbība pastiprinājās apmēram attiecīgi 1,3 un 2,4 reizes. Šādu iedarbību neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Lietošana vienlaikus ar midazolāmu vai eritromicīnu netupitanta farmakokinētisko profilu neietekmēja. Jāņem vērā midazolāma vai citu CYP3A4 metabolizēto benzodiazepīnu (alprazolāma, triazolāma) palielinātās koncentrācijas plazmā iespējamā ietekme, ja šīs aktīvās vielas lieto kopā ar netupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombināciju.

Serotonīnērgiskas zāles (piemēram, SSAI un SNAI)

Pēc 5-HT₃ antagonistu un citu serotonīnērgisku zāļu (tostarp SSAI, piemēram, fluoksetīna, paroksetīna, sertralīna, fluvoksamīna, citaloprāma vai escitaloprāma, un SNAI, piemēram, venlafaksīna vai duloksetīna) lietošanas vienlaikus ziņots par serotonīna sindromu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz Akynzeo farmakokinētiku

Netupitantu galvenokārt metabolizē CYP3A4; tāpēc lietošana kopā ar zālēm, kas inhibē vai inducē CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt netupitanta koncentrāciju plazmā. Tātad piesardzīgi jāizvērtē lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu) un jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu). Turklāt šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus iekšķīgi lieto aktīvās vielas ar šauru terapeitisko

diapazonu, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A4, piemēram, ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu, everolimu, alfentanilu, diergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu un hinidīnu.

Ketokonazola un rifampicīna ietekme

CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana kopā ar iekšķīgi lietotām netupitanta/palonosetrona kapsulām palielināja netupitanta AUC 1,8 reizes, bet C_{max} – 1,3 reizes, salīdzinot ar viena paša Akynzeo lietošanu. Lietošana vienlaikus ar ketokonazolu neietekmēja palonosetrona farmakokinētiku. CYP3A4 induktora rifampicīna lietošana kopā tikai ar iekšķīgi lietotu Akynzeo samazināja netupitanta AUC 5,2 reizes, bet C_{max} – 2,6 reizes. Lietošana vienlaikus ar rifampicīnu neietekmēja palonosetrona farmakokinētiku. Tātad piesardzīgi jāizvērtē lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu), un jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu).

Cita mijiedarbība

Maz ticams, ka fosnetupitanta/palonosetrona pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai mijiedarbojas ar zālēm, kas ir P-gp substrāti. Netupitants nav P-gp substrāts. Netupitantu lietojot 12 dienu digoksīna kursa 8. dienā, digoksīna farmakokinētikas izmaiņas nenovēroja.

Maz ticams, ka netupitants un tā metabolīti inhibē izplūdes transportieri BCRP un glikuronidācijas izozīmu UGT2B7, bet, ja tomēr inhibē, tā klīniskais būtiskums ir niecīgs.

In vitro pētījumu dati liecina, ka netupitants inhibē UGT2B7, šādas iedarbības nozīmīgums klīniskos apstākļos nav noteikts. Ieteicama piesardzība, kad netupitantu kombinē ar perorāli lietojamu šā enzīma substrātu (piemēram, zidovudīnu, valproiskābi un morfiju).

In vitro pētījumu dati rāda, ka netupitants inhibē transportiera BCRP noplūdi. Šīs iedarbības klīniskais būtiskums nav noteikts.

In vitro pētījumu dati rāda, ka netupitants ir P-gp inhibitors. Pētījumā, kas veikts ar veseliem brīvprātīgajiem, netupitants neietekmēja P-gp substrāta digoksīna iedarbību, turpretim tā C_{max} tas palielināja 1,09 reizes [90% TI 0,9–1,31]. Iespējams, ka šī iedarbība varētu būt vēl izteiktāka, un tādā gadījumā klīniski nozīmīga vēža slimniekiem, it īpaši tādiem, kuru nieru darbība neatbilst normai. Tādēļ ieteicama piesardzība, kad netupitantu kombinē ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem, kā dabigatranu vai kolhicīnu.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Akynzeo satur 5-HT₃ receptoru antagonistu palonosetronu, kas var palielināt QT intervāla pagarināšanos. Tāpēc, lietojot vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, tostarp, bet ne tikai levofloksacīnu, amitriptilīnu, alfuzosīnu, azitromicīnu, arsēna trioksīdu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzību ieteicams ievērot arī tad, ja fosnetupitantu/palonosetronu lieto vienlaikus ar zālēm, kas izraisa hipokaliēmiju, piemēram, ampicilīnu, albuterolu, terbutalīnu, furosemīdu, tiazīdiem, vai bradikardiju, piemēram, bēta bloķētājiem, verapamilu, diltiazemu, uzpirkstītēm, antiaritmiskajiem līdzekļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietes reproduktīvā vecumā, kamēr viņas ārstējas ar fosnetupitanta/palonosetrona pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, nedrīkst būt grūtnieces un viņām nedrīkst iestāties grūtniecība. Visām sievietēm pirmsmenopauzes vecumā pirms ārstēšanās kursa jāveic grūtniecības tests. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar šīm zālēm un vēl mēnesi pēc ārstēšanās beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Fosnetupitants

Dati par fosnetupitanta vai netupitanta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tostarp teratogēnu iedarbību trušiem bez drošuma robežas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palonosetrons

Dati par palonosetrona lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Dati par dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu palonosetrona ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Akynzeo ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai palonosetrons vai netupitants izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Akynzeo nav ieteicams barošanas ar krūti laikā. Terapijas laikā ar šīm zālēm un 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fosnetupitants

Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota.

Palonosetrons

Pētījumā ar žurkām novērota sēklvadu epitēlija deģenerācija (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Akynzeo mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā tas var izraisīt reiboni, miegainību vai nogurumu, pacienti jābrīdina, ka viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja parādās šādi simptomi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bieži novērotas blakusparādības, kas saistītas ar Akynzeo lietošanu, bija galvassāpes (3,6%), aizcietējums (3,0%) un nogurums (1,2%). Neviena no šīm blakusparādībām nebija smaga.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Blakusparādības norādītas tālāk atbilstīgi MedDRA ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Biežuma klasificēšanai izmantots šāds iedalījums:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>			Cistīts
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		Neitropēnija	Leikopēnija
		Leikocitoze	Limfocitoze
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		Samazināta ēstgriba	Hipokaliēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>		Bezmiegs	Akūta psihoze
			Garastāvokļa izmaiņas
			Miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes	Reibonis	Hipestēzija
			Miegainība
<i>Acu bojājumi</i>			Konjunktivīts
			Neskaidra redze
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Troksnis ausī
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde	Aritmija
		Kardiomiopātija	Otrās pakāpes atrioventrikulāra blokāde
		Vadīšanas traucējumi	Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde
		Tahikardija	Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde
			Mitrālā vārstuļa mazspēja
			Miokarda išēmija
			Ventrikulāras ekstrasistolēs
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipertensija	Pietvīkums
			Hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		Žagas	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums	Vēdera uzpūšanās	Sausa mute
		Sāpes vēderā	Disfāģija
		Caureja	Atraugas
		Dispepsija	Hemoroīdi
		Gāzu uzkrāšanās	Aplikta mēle
		Slikta dūša	Vemšana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Matu izkrišana	Eritēma
		Nātrene	Nieze
			Izsitumi
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Sāpes mugurā
			Sāpes ekstremitātēs

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nogurums	Astēnija	Karstuma izjūta
			Nekardiālas sāpes krūtīs
			Produkta neparasta garša
<i>Izmeklējumi</i>		Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās	Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs
		Sārmainās fosfotāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
		Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs	Kreatīna fosfokināzes MB līmeņa paaugstināšanās asinīs
		Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	Urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs
			Elektrokardiogrammā ST segmenta noslīdējums
			Elektrokardiogrammā patoloģisks ST-T segments
			Mioglobīna līmeņa paaugstināšanās asinīs
			Neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās
			Troponīna līmeņa paaugstināšanās

Pēcreģistrācijas dati liecina, ka nevēlamo blakusparādību profils kopumā ir līdzīgs klīniskajos pētījumos novērotajam.

Dažu nevēlamo blakusparādību apraksts

Netupitants

Neviena no bieži konstatētajām nevēlamajām blakusparādībām nav attiecināma uz netupitantu, fiksētās kombinācijas jauno komponentu.

Palonosetrons

Lietojot palonosetronu 0,75 mg devā, ir ziņots par gadījumiem, kad radies aizcietējums ar fekāliju sablīvēšanos, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija.

Turklāt, iekšķīgi lietojot palonosetronu, ziņots par blakusparādībām – acu pietūkumu, aizdusu un muskuļu sāpēm, taču tās nav novērotas netupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombinācijas izstrādes laikā. Visas šīs blakusparādības novēroja retāk.

Pēc intravenozas palonosetrona lietošanas pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par anafilaksi, anafilaktiskām/anafilaktoīdām reakcijām un šoku. Iespējamās pazīmes: nātrene, nieze, angioedēma, zems asinsspiediens, sasprindzinājums rīklē, sasprindzinājums krūškurvī, aizdusa, samaņas zudums.

Ir ziņots par serotonīna sindroma gadījumiem, lietojot tikai palonosetronu. Iespējamās pazīmes: trīce, satraukums, svīšana, miokloniskas kustības, hipertoniya un drudzis.

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai drošuma profils bija līdzīgs Akynzeo 300 mg/0,5 mg cieto kapsulu drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pamatojoties uz pieredzi veselīgiem cilvēkiem, kuri iekšķīgi lietoja netupitantu 600 mg kombinācijā ar palonosetronu 1,50 mg, iespējamie akūtie pārdozēšanas simptomi ir galvassāpes, reibonis, aizcietējums, nemiers, sirdsklauves, pacilāts garastāvoklis un sāpes kājās. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc zāļu lietošana un jānodrošina vispārēja balstterapija un novērošana. Netupitanta un palonosetrona antiemētiskās darbības dēļ ar zālēm izraisīta vemšana var nebūt efektīva. Dialīzes pētījumi nav veikti. Taču palonosetrona un netupitanta lielā izkliedes tilpuma dēļ maz ticams, ka dialīze būs efektīva ārstēšanas metode pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un sliktu dūšu, serotonīna (5-HT₃) antagonisti; ATĶ kods: A04AA55

Darbības mehānisms

Netupitants ir selektīvs cilvēka P vielas/neirokinīna 1 (NK₁) receptoru antagonists.

Fosnetupitants ir netupitanta priekšzāles, kas, ievadot intravenozi, ātri pārvēršas par netupitantu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Palonosetrons ir 5-HT₃ receptora antagonists ar spēcīgas saistīšanās afinitāti pret šo receptoru, bet afinitāte pret citiem receptoriem ir neliela, vai tās nav vispār. Ķīmijterapijas līdzekļi izraisa sliktu dūšu un vemšanu, stimulējot serotonīna atbrīvošanos no tievās zarnas enterohromafīnajām šūnām. Pēc tam serotonīns aktivizē 5-HT₃ receptorus, kas atrodas uz klejotājnerva aferentajām šķiedrām, izraisot vemšanas refleksu.

Aizkavēta vemšana saistīta ar tahikinīnu grupas neirokinīna 1 (NK₁) receptoru (kas plaši sastopami centrālajā un perifērajā nervu sistēmā) aktivizēšanos, ko izraisa P viela. Kā pierādīts *in vitro* un *in vivo* pētījumos, netupitants inhibē atbildreakcijas, kur mediators ir P viela.

Tika pierādīts, ka pēc 300 mg netupitanta lietošanas netupitants šķērso asins-smadzeņu barjeru ar NK₁ receptora saistības pakāpi 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% un 76,0% svītrainajā ķermenī (*striatum*) attiecīgi pēc 6, 24, 48, 72 un 96 stundām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos atsevišķos pivotālos pētījumos pierādīts, ka Akynzeo iekšķīga lietošana kopā ar deksametazonu novērš akūtu un aizkavētu sliktu dūšu un vemšanu, ko rada izteikti emetogēna un vidēji emetogēna vēža ķīmijterapija.

Izteikti emetogēnas ķīmijterapijas (IEĶ) pētījums

Daudzcentru, nejaušinātā, paralēlā, dubultmaskētā, kontrolētā klīniskā pētījumā 694 pacientiem salīdzināja vienas devas iekšķīgi lietojama netupitanta kopā ar iekšķīgi lietojamo palonosetronu un vienas devas iekšķīgi lietojama palonosetrona efektivitāti un drošumu vēža pacientiem, kas saņem ķīmijterapijas kursu, kurā ietilpst cisplatīns (mediānā deva = 75 mg/m²). Akynzeo efektivitāti novērtēja 135 pacientiem, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamo devu (netupitantu 300 mg un palonosetronu 0,5 mg), un 136 pacientiem, kas saņēma tikai iekšķīgi lietojamo palonosetronu 0,5 mg.

Ārstēšanas shēmas Akynzeo un palonosetrona 0,5 mg grupām atainotas tālāk 2. tabulā.

2. tabula. Ārstēšanas ar iekšķīgi lietojamo līdzekli pret vemšanu shēma – IEĶ pētījums

Ārstēšanas shēma	1. diena	No 2. līdz 4. dienai
Akynzeo	Akynzeo (netupitants 300 mg + palonosetrons 0,5 mg) Deksametazons 12 mg	Deksametazons 8 mg vienu reizi dienā
Palonosetrons	Palonosetrons 0,5 mg Deksametazons 20 mg	Deksametazons 8 mg divas reizes dienā

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pilnīgas atbildreakcijas (PR) rādītājs (definēta kā vemšanas epizožu neesamība, nelietojot glābējzāles) 120 stundu laikā (vispārējā fāze) pēc izteikti emetogēnas ķīmijterapijas lietošanas sākuma.

Galveno šajā pētījumā iegūto rezultātu kopsavilkums atainots tālāk 3. tabulā.

3. tabula. Reaģējušo cisplatīna ķīmijterapiju saņēmušo pacientu daļa pēc ārstēšanas grupas un fāzes

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetrons 0,5 mg N = 136 %	p vērtība
Primārais mērķa kritērijs			
Pilnīga atbildreakcija Vispārējā fāze [§]	89,6	76,5	0,004
Nozīmīgākie sekundārie mērķa kritēriji			
Pilnīga atbildreakcija			
Akūtā fāze [‡]	98,5	89,7	0,007
Aizkavētā fāze [†]	90,4	80,1	0,018
Vemšanas neesamība			
Akūtā fāze	98,5	89,7	0,007
Aizkavētā fāze	91,9	80,1	0,006
Vispārējā fāze	91,1	76,5	0,001
Nozīmīgi sliktas dūšas neesamība			
Akūtā fāze	98,5	93,4	0,050
Aizkavētā fāze	90,4	80,9	0,004
Vispārējā fāze	89,6	79,4	0,021

[‡] Akūtā fāze: 0–24 stundas pēc cisplatīna lietošanas.

[†] Aizkavētā fāze: 25–120 stundas pēc cisplatīna lietošanas.

[§] Vispārējā: 0–120 stundas pēc cisplatīna lietošanas.

Vidēji emetogēnas ķīmijterapijas (VEK) pētījums

Daudzcentru, nejaušinātā, paralēlā, dubultmaskētā, ar aktīvo vielu kontrolētā pārākuma pētījumā salīdzināja vienas iekšķīgi lietojamas Akynzeo devas un vienas iekšķīgi lietojamas palonosetrona 0,5 mg devas efektivitāti un drošumu vēža pacientiem, kam plānots saņemt antraciklīna un ciklofosfamīda kursa pirmo ciklu norobežota ļaundabīga audzēja ārstēšanai. Laikā, kad notika pētījums, antraciklīnu-ciklofosfamīdu saturošus ķīmijterapijas kursus uzskatīja par vidēji emetogēniem. Jaunākajos norādījumos precizēts, ka šie kursi ir izteikti emetogēni. Visi pacienti saņēma vienu iekšķīgu deksametazona devu.

4. tabula. Ārstēšanas ar iekšķīgi lietojamu līdzekli pret vemšanu shēma – VEK pētījums

Ārstēšanas shēma	1. diena	No 2. līdz 3. dienai
Akynzeo	Akynzeo (netupitants 300 mg + palonosetrons 0,5 mg) Deksametazons 12 mg	Nenotiek ārstēšana ar līdzekli pret vemšanu
Palonosetrons	Palonosetrons 0,5 mg Deksametazons 20 mg	Nenotiek ārstēšana ar līdzekli pret vemšanu

Pēc 1. cikla pacienti varēja izvēlēties piedalīties vairāku ciklu pagarinājumā, kurā viņi saņēma to pašu 1. ciklā nozīmēto ārstēšanu. Nevienam pacientam iepriekš nenoteica atkārtotu secīgu ciklu skaita ierobežojumu. Pavisam 1450 pacientu (Akynzeo n = 725; palonosetrons n = 725) saņēma pētījuma zāles. No tiem 1438 pacienti (98,8%) pabeidza 1. ciklu un 1286 pacienti (88,4%) ārstēšanos turpināja vairāku ciklu pagarinājumā. Pavisam 907 pacienti (62,3%) pabeidza vairāku ciklu pagarinājumu, nepārsniedzot astoņus ārstēšanas ciklus. Pavisam 724 pacientus (99,9%) ārstēja ar ciklofosfamīdu. Visus pacientus papildus ārstēja ar doksorubicīnu (68,0%) vai epirubicīnu (32,0%).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PR rādītājs aizkavētajā fāzē, 25–120 stundas pēc ķīmijterapijas lietošanas sākuma.

Galveno šajā pētījumā iegūto rezultātu kopsavilkums atainots tālāk 5. tabulā.

5. tabula. Reagējušo antraciklīna un ciklofosfamīda ķīmijterapiju saņēmušo pacientu daļa pēc ārstēšanas grupas un fāzes – 1. cikls

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetrons 0,5 mg N = 725 %	p vērtība*
Primārais mērķa kritērijs			
Pilnīga atbildreakcija			
Aizkavētā fāze [†]	76,9	69,5	0,001
Nozīmīgākie sekundārie mērķa kritēriji			
Pilnīga atbildreakcija			
Akūtā fāze [‡]	88,4	85,0	0,047
Vispārējā fāze [§]	74,3	66,6	0,001
Vemšanas neesamība			
Akūtā fāze	90,9	87,3	0,025
Aizkavētā fāze	81,8	75,6	0,004

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetrons 0,5 mg N = 725 %	p vērtība*
Vispārējā fāze	79,8	72,1	<0,001
Nozīmīgi sliktas dūšas neesamība			
Akūtā fāze	87,3	87,9	N.S.
Aizkavētā fāze	76,9	71,3	0,014
Vispārējā fāze	74,6	69,1	0,020

* p vērtība no Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testa, sadalīts pēc vecuma grupas un reģiona.

‡ Akūtā fāze: 0–24 stundas pēc antraciklīna un ciklofosfamīda kursa.

† Aizkavētā fāze: 25–120 stundas pēc antraciklīna un ciklofosfamīda kursa.

§ Vispārējā: 0–120 stundas pēc antraciklīna un ciklofosfamīda kursa.

Pacienti turpināja piedalīties vairāku ciklu pagarinājumā līdz 7 papildu ķīmijterapijas cikliem. Akynzeo antiemetiskā darbība saglabājās visos atkārtotajos ciklos pacientiem, kas turpināja piedalīties katrā no vairākiem cikliem.

Sliktas dūšas un vemšanas ietekmi uz pacientu ikdienu novērtēja ar dzīves kvalitātes novērtēšanas rādītāju – anketu par vemšanu (*Functional Living Index–Emesis – FLIE*). Pacientu daļa, kas norādīja novērtējumu „vispārēji neietekmē ikdienas dzīvi”, bija par 6,3% lielāka (p vērtība = 0,005) Akynzeo grupā (78,5%) nekā palonosetrona grupā (72,1%).

Vairāku ciklu drošuma pētījums pacientiem, kas saņēma izteikti emetogēnu ķīmijterapiju vai vidēji emetogēnu ķīmijterapiju

Vienā atsevišķā pētījumā pavisam 413 pacienti, kuri saņēma sākotnējos un atkārtotus ķīmijterapijas ciklus (ieskaitot karboplatīna, cisplatīna, oksaliplatīna un doksorubicīna shēmas), tika nejaušināti iedalīti grupās, lai saņemtu Akynzeo (n = 309) vai aprepitantu un palonosetronu (n = 104). Drošums un efektivitāte saglabājās visos ciklos.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Akynzeo vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai saskaņā ar PIP lēmumu pieteiktajai indikācijai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Netupitants

Dati par netupitanta absolūto bioloģisko pieejamību cilvēkam nav pieejami; atbilstīgi datiem, kas iegūti divos pētījumos ar intravenozi ievadamu netupitantu, noteikts, ka bioloģiskā pieejamība cilvēkam pārsniedz 60%.

Vienas iekšķīgi lietojamās devas pētījumos netupitants plazmā bija izmērāms no 15 minūtēm līdz 3 stundām pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā atbilda pirmās pakāpes uzsūkšanās procesam, un C_{max} sasniedza apmēram 5 stundās. Devās no 10 mg līdz 300 mg C_{max} un AUC rādītāji palielinājās virsproporcionāli.

82 veselīgiem cilvēkiem, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu netupitanta 300 mg devu, netupitanta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija 486 ± 268 ng/ml (vidējais \pm SN), bet mediānais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) bija 5,25 stundas, AUC bija 15032 ± 6858 h.ng/ml. Apkopotā analīzē sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem netupitanta iedarbība izpaudās spēcīgāk; C_{max} palielinājās 1,31 reizi, AUC – 1,02 reizes, bet eliminācijas pusperiods – 1,36 reizes.

Pēc maltītes ar augstu tauku saturu netupitanta $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,1 reizi un 1,2 reizes.

Fosnetupitants

Pēc Akynzeo vienas devas ievadīšanas 30 minūšu ilgās infūzijas veidā veselīem cilvēkiem un vēža pacientiem fosnetupitants C_{max} sasniedza infūzijas beigās, šķītamās beigu eliminācijas pusperiods bija mazāks par 1 stundu. 30 minūšu laikā pēc infūzijas beigām fosnetupitanta koncentrācija samazinājās līdz mazāk par 1% no C_{max} . Netupitanta un palonosetrona farmakokinētiskie rādītāji bija līdzvērtīgi rādītājiem, kādus novēroja pēc Akynzeo 300 mg/0,5 mg cieto kapsulu lietošanas.

6. tabula. Farmakokinētiskie rādītāji (vidējā vērtība un VK%) pēc Akynzeo pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai vienas devas ievadīšanas veselīem brīvprātīgajiem (VBr) un vēža pacientiem

		Fosnetupitants	Netupitants	Palonosetrons ²
C_{max} (ng/ml)	VBr	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacienti	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	VBr	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)	VBr	2938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Pacienti	1401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	VBr	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacienti	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediāna (min.–maks.); ² i.v. bolus VBr.

Fosnetupitanta C_{max} un AUC pacientiem bija mazāks nekā veselīem cilvēkiem, lai gan netupitanta sistēmiskā iedarbība bija salīdzināma.

Veselīem cilvēkiem fosnetupitanta sistēmiskā iedarbība palielinājās proporcionāli devai, fosnetupitanta devu palielināja no 17,6 līdz 353 mg.

Palonosetrons

Pēc iekšķīgas lietošanas palonosetrons uzsūcas labi, tā absolūtā bioloģiskā biopieejamība sasniedz 97%. Pēc vienas iekšķīgi lietotas devas, izmantojot buferētu šķīdumu, vidējā maksimālā palonosetrona koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) veselīem cilvēkiem bija proporcionāls devai tās diapazonā 3,0–80 µg/kg.

36 veselīem vīriešiem un sievietēm, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu 0,5 mg palonosetrona devu, maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (vidējais \pm SN), bet laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) bija $5,1 \pm 1,7$ stundas. Sievietēm ($n = 18$) vidējais AUC bija par 35% lielāks, bet vidējā C_{max} bija par 26% lielāka nekā vīriešiem ($n = 18$). 12 vēža pacientiem, kas vienu stundu pirms ķīmijterapijas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu palonosetrona 0,5 mg devu, C_{max} bija $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, bet T_{max} bija $5,1 \pm 5,9$ stundas. Vēža pacientiem AUC bija par 30% lielāks nekā veselīem cilvēkiem. Maltīte ar augstu tauku saturu neietekmēja iekšķīgi lietojama palonosetrona C_{max} un AUC.

Izkliede

Netupitants

Pēc vienas iekšķīgi lietotas 300 mg devas vēža pacientiem netupitanta izplatību raksturoja ar divu daļu modeli: novērtētais mediānais sistēmiskais klīrens $20,5$ l/h un liels izklijes tilpums centrālajā daļā (486 l). Koncentrācijā no 10 līdz 1500 ng/ml ar cilvēka plazmas proteīniem saistās >99% netupitanta un tā divu galveno metabolītu M1 un M3. Ar plazmas proteīniem saistās >97% trešā galvenā metabolīta M2.

Fosnetupitants

Fosnetupitanta vidējais \pm SN izkļiedes tilpums (V_z) veseliem cilvēkiem un pacientiem bija attiecīgi 124 ± 76 l un 296 ± 535 l. Ar cilvēka plazmas proteīniem saistījās 92% fosnetupitanta pie 1 mikromola un 95% pie 10 mikromoliem. Brīvā frakcija bija diapazonā no 5 līdz 8%.

Palonosetrons

Palonosetrona izkļiedes tilpums ir apmēram $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Apmēram 62% palonosetrona saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Netupitants

Cilvēka plazmā konstatēti trīs metabolīti, ja iekšķīgi lietotas vismaz 30 mg lielas netupitanta devas (desmetila atvasinājums M1; N-oksīda atvasinājums M2; OH-metila atvasinājums M3). *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka CYP3A4 un mazākā mērā – CYP2D6 un CYP2C9 ir iesaistīti netupitanta metabolismā. Pēc vienas iekšķīgi lietotas 300 mg netupitanta devas 96 stundu periodā pēc devas vidējā netupitanta daudzuma plazmā/radioaktīvo savienojumu plazmā attiecība bija diapazonā no 0,13 līdz 0,49. Attiecība bija atkarīga no laika, vērtības samazinājās pakāpeniski 24 stundas pēc devas, kas liecina, ka netupitants metabolizējas ātri. M1, M2 un M3 vidējā C_{max} bija apmēram attiecīgi 11%, 47% un 16% no primārā savienojuma; M2 bija mazākais AUC attiecībā pret primāro savienojumu (14%), bet M1 un M3 AUC bija apmēram attiecīgi 29% un 33% no primārā savienojuma. Dzīvnieku farmakodinamiskajā modelī konstatēts, ka M1, M2 un M3 metabolīti ir farmakoloģiski aktīvi, M3 bija visspēcīgākais, bet M2 – vismazaktīvākais.

Fosnetupitants

Fosnetupitants *in vivo* ātri pārvēršas par netupitantu metaboliskas hidrolīzes ceļā. Pacientiem, kas intravenozi saņēma Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, netupitanta iedarbība bija 17 reizu lielāka par fosnetupitanta iedarbību, nosakot pēc to AUC attiecības. No atbrīvotā netupitanta ātri veidojās netupitanta metabolīti M1, M2 un M3. Pacientiem metabolīta M1, M2 un M3 iedarbība bija 32%, 21% un 28% no netupitanta iedarbības, nosakot pēc to AUC attiecības. Mediānais t_{max} M1, M2 un M3 bija attiecīgi 12, 2 un 12 stundas.

Palonosetrons

Palonosetrons izvadās pa vairākiem ceļiem, apmēram 50% metabolizējas, veidojot divus primāros metabolītus: N-oksīda palonosetronu un 6-S-hidroksi-palonosetronu. Katram šim metabolītam 5-HT₃ receptoru antagonistiskā darbība ir mazāka nekā 1% no palonosetrona radītās. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka CYP2D6 un mazākā mērā – CYP3A4 un CYP1A2 ir iesaistīti palonosetrona metabolismā. Taču klīniskie farmakokinētiskie rādītāji būtiski neatšķiras vājiem un spēcīgiem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem.

Eliminācija

Netupitants

Pēc Akynzeo vienas devas lietošanas netupitants no organisma izvadās multieksponenciālā veidā, vēža pacientiem vidējais šķīstamās eliminācijas pusperiods ir 88 stundas.

Klīrenss caur nierēm nav nozīmīgs ar netupitantu saistītu struktūru eliminācijas ceļš. Netupitanta iekšķīgi lietojama deva neizmainītā veidā ar urīnu izdalās vidēji mazāk par 1%; pavisam 3,95% un 70,7% radioaktīvās devas tika izvadīts attiecīgi ar urīnu un fecēm.

Apmēram puse no [14C]-netupitanta veidā iekšķīgi lietotā radioaktīvā savienojuma tika izvadīta ar urīnu un fecēm 120 stundu laikā pēc lietošanas. Noteikts, ka pilnīga eliminācija pa abiem ceļiem notikusi līdz 29.–30. dienai pēc devas.

Fosnetupitants

Pēc Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai intravenozas ievadīšanas fosnetupitanta koncentrācija plazmā samazinājās atbilstoši bieksponenciālajam profilam. Trīsdesmit minūtes pēc infūzijas beigām fosnetupitanta vidējā koncentrācija plazmā bija mazāka par 1% no C_{max} .

Palonosetrons

Pēc vienas iekšķīgi lietotas 0,75 mg [14C]-palonosetrona devas sešiem veseliem cilvēkiem 85–93% kopējo radioaktīvo savienojumu izdalījās ar urīnu, bet 5–8% izvadījās ar fecēm. Nemainītā veidā ar urīnu izdalītā palonosetrona daudzums bija apmēram 40% no lietotās devas. Saņemot 0,5 mg palonosetrona kapsulās, veseliem cilvēkiem palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 37 ± 12 stundas (vidējais \pm SN), bet vēža pacientiem $t_{1/2}$ bija 48 ± 19 stundas. Pēc apmēram 0,75 mg palonosetrona ievadīšanas vienā devā intravenozi palonosetrona kopējais organisma klīrenss veseliem cilvēkiem bija 160 ± 35 ml/h/kg (vidējais \pm SN), bet klīrenss caur nierēm bija $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Netupitants

Netupitanta maksimālā koncentrācija un kopējā iedarbība pacientiem ar viegliem ($n = 8$), vidēji smagiem ($n = 8$) un smagiem ($n = 2$) aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar atbilstīgiem veseliem cilvēkiem bija stiprāka, kaut arī atsevišķiem cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem un atsevišķiem veseliem cilvēkiem tā izteikti atšķīrās. Netupitanta iedarbība (C_{max} , AUC_{0-t} un $AUC_{0-\infty}$) salīdzinājumā ar atbilstīgiem veseliem cilvēkiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 11%, 28% un 19% stiprāka, bet pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem – attiecīgi par 70%, 88% un 143% stiprāka. Tāpēc pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 9 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežoti.

Palonosetrons

Salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona kopējo organisma klīrensu. Lai gan pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palonosetrona beigu eliminācijas pusperiods un vidējā sistēmiskā iedarbība ir ilgāka, tas neattaisno devas samazināšanu.

Nieru darbības traucējumi

Netupitants

Īpaši pētījumi, lai novērtētu netupitanta lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti. ADME pētījumā mazāk par 5% visa ar netupitantu saistītā materiāla izdalījās ar urīnu un mazāk par 1% netupitanta devas nemainītā veidā izvadījās ar urīnu, tāpēc netupitanta vai metabolītu uzkrāšanās pēc vienas devas būtu niecīga. Turklāt populācijas farmakokinētikas pētījumā nekonstatēja saistību starp netupitanta farmakokinētiskajiem rādītājiem un nieru disfunkcijas marķieriem.

Palonosetrons

Viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē palonosetrona farmakokinētiskos rādītājus. Intravenozi ievadīta palonosetrona kopējā sistēmiskā iedarbība pacientiem ar smagiem traucējumiem palielinājās par apmēram 28%, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Populācijas farmakokinētikas pētījumā pacientiem, kam samazinājās kreatinīna klīrenss (CL_{CR}), samazinājās arī palonosetrona klīrenss, taču šāda samazināšanās būtiski nemaina palonosetrona iedarbību.

Tāpēc Akynzeo pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var lietot, nepielāgojot devu.

Ne netupitanta, ne palonosetrona lietošana nav novērtēta pacientiem ar terminālu nieru mazspēju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Palonosetrons

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav

būtiska. Neklīniskie standartpētījumi liecina, ka palonosetrons, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietots, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar kambaru depolarizāciju un repolarizāciju, un pagarināt darbības iespējamo ilgumu. Sēklvadu epitēlija deģenerācija tika saistīta ar palonosetrona iekšķīgu lietošanu pēc viena mēneša atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūsnību, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību. No pētījumiem ar dzīvniekiem pieejamie dati par pārnesei caur placentu ir tikai ierobežoti (skatīt 4.6. apakšpunktu). Palonosetrons nav mutagēns. Lielas palonosetrona devas (katrai devai vismaz 15 reizes pārsniedzot cilvēka terapeitiskās devas un iedarbības ilgumu), lietotas divus gadus katru dienu, palielināja aknu audzēju, endokrīno dziedzeru jaunveidojumu (vairogdziedzerī, hipofīzē, aizkuņģa dziedzerī, virsnieru serdē) un ādas audzēju sastopamības biežumu žurkām, bet ne pelēm. Šos procesus izraisošie mehānismi nav pilnībā izprotami, taču tā kā tika izmantotas lielas devas, bet cilvēkiem šīs zāles paredzētas lietošanai vienreiz, tad klīniskai lietošanai iegūtie dati nav uzskatāmi par būtiski nozīmīgiem.

Netupitants un kombinācija ar palonosetronu

Atbilstīgi datiem par farmakoloģisko drošumu un vienas devas un atkārtotu devu toksicitāti neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska. Pēc atkārtotas netupitanta lietošanas žurkām un suņiem novēroja fosfolipidozi (putu makrofāgus). Pēc atveseļošanās perioda šāda iedarbība bija pārejoša vai daļēji pārejoša. Šo atražu nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

Neklīniskie standartpētījumi liecina, ka netupitants un tā metabolīti, kā arī kombinācija ar palonosetronu, tikai ļoti lielā koncentrācijā lietota, var bloķēt jonu kanālus, kas saistīti ar kambaru depolarizāciju un repolarizāciju, un pagarināt darbības iespējamo ilgumu. Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem ar netupitantu neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti, atnešanos vai postnatālo attīstību. Pēc netupitanta lietošanas trušiem organoģenēzes laikā katru dienu 10 mg/kg/dienā un vairāk auglim biežāk novēroja ekstremitāšu un ķepu patoloģisku novietojumu, saplūdušus krūškaula segmentus un papildu plaušu daivas ģenēzi. Eksperimentālā devu diapazona pētījumā ar trušiem grupā, kam deva bija 30 mg/kg/dienā, četriem viena metiena augļiem novēroja aukslēju šķeltni, mikroftalmiju un afakiju. Šo atražu nozīmība cilvēkiem nav zināma. No netupitanta pētījumiem ar dzīvniekiem dati par pārnesei caur placentu un laktāciju nav pieejami. Netupitants nav mutagēns.

Fosnetupitants

Fosnetupitanta intravenoza ievadīšana žurkām organoģenēzes laikā katru dienu (3 reizes pārsniedzot netupitanta AUC cilvēkam, lietojot ieteicamo vienu devu katrā ķīmijterapijas ciklā) izraisīja kaunuma kaula aizkavētu pārkaulošanos. Iedarbību uz embrija–augļa attīstību nenovēroja, žurkām katru dienu ievadot līdz 13 mg/kg fosnetupitanta (2 reizes pārsniedz netupitanta AUC cilvēkam, lietojot ieteicamo vienu devu katrā ķīmijterapijas ciklā). Fosnetupitanta sistēmiska iedarbība grūsnām žurkām ir ierobežota, tāpēc nav iespējams norādīt ar fosnetupitanta iedarbības AUC pamatotu salīdzinājumu žurkām un cilvēkam. Trušiem organoģenēzes laikā katru dienu intravenozi ievadot fosnetupitantu 6 mg/kg/dienā un vairāk (9 reizes pārsniedz fosnetupitanta AUC cilvēkam un 0,4 reizes pārsniedz netupitanta AUC cilvēkam, lietojot ieteicamo vienu devu katrā ķīmijterapijas ciklā), novēroja augļa resorbcijas pieaugumu. Trušiem ievadot 3 mg/kg/dienā (5,4 reizes pārsniedz fosnetupitanta AUC cilvēkam un 0,4 reizes pārsniedz netupitanta AUC cilvēkam, lietojot ieteicamo vienu devu katrā ķīmijterapijas ciklā), iedarbību nenovēroja. 39 mg/kg fosnetupitanta intravenoza ievadīšana žurkām organoģenēzes laikā katru dienu (3 reizes pārsniedz netupitanta AUC, lietojot ieteicamo vienu devu katrā ķīmijterapijas ciklā) laktācijas ceļā pēcnācējiem izraisīja mazāku ķermeņa masu dzimšanas brīdī un līdz nobriešanai, kā arī kavētu fizisko attīstību (ārējās auss malas atdalīšanos, acu atvēršanos un priekšādas atdalīšanos). Šo iedarbību saistīja ar toksicitāti mātei (mazāka ķermeņa masas palielināšanās un barības uzņemšana). Iedarbība neradās pēcnācējiem vai mātītēm, ievadot 13 mg/kg/dienā (2 reizes pārsniedz netupitanta AUC cilvēkam, lietojot ieteicamo vienu devu katrā ķīmijterapijas ciklā).

Fosnetupitanta un palonosetrona kombinācija

Intravenoza un intraarteriāla ievadīšana trušiem: attiecībā uz klīniskajām pazīmēm novēroja ļoti nelielu vai vieglu eritēmu. Mikroskopiskā izmeklēšanā izmaiņas nenovēroja.

Paravenoza ievadīšana (neparedzēts klīniskais ievadīšanas veids/nepareiza lietošana) trušiem: attiecībā uz klīniskajām pazīmēm novēroja ļoti nelielu vai vieglu eritēmu un ļoti nelielu tūsku. Mikroskopiskā izmeklēšanā ziņoja par dermas hronisku iekaisumu (no viegla līdz vidēji smagam), epidermas hiperplāziju (no minimālas līdz vieglai).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts

Dinātrija edetāts (E386)

Nātrija hidroksīds (E524) (pH pielāgošanai)

Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Akynzeo pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai nav savienojams ar nevienu šķīdumu, kas satur divvērtīgos katjonus (piemēram, Ca^{2+} , Mg^{2+}), ieskaitot Hartmana un Ringera laktāta šķīdumus.

Akynzeo pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai nedrīkst infūzijas veidā ievadīt vienlaikus vai sajaukt (lietot maisījumā) ar citām intravenozi ievadāmām vielām, piedevām vai zālēm, ja nav pierādīta saderība. Ja vairāku dažādu zāļu secīgai infūzijai izmanto vienu un to pašu intravenozo katetru, pirms un pēc Akynzeo infūzijas tas jāskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Sagatavoto un atšķaidīto šķīdumu uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Zāles jāatšķaida tūlīt pēc sagatavošanas. Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas 50 ml flintstikla flakoni ar 20 mm gumijas aizbāžņiem un 20 mm alumīnija vāciņiem. Iepakojumā – 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas Akynzeo jāzagatavo un pēc tam jāatšķaida.

Akynzeo sagatavošana

1. darbība	Aseptiski flakonā injicējiet 20 ml 5% dekstrozes šķīduma injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Lai novērstu saputošanos, šķīdinātājs flakonā jāievada gar flakona sienu, nevis strūkļas veidā. Uzmanīgi groziet flakonu 3 minūtes. Pirms šķīduma atšķaidīšanas infūzijas maisā pulverim jābūt izšķīdušam.
2. darbība	Aseptiski sagatavojiet infūzijas flakonu vai maisu, kurā iepildīti 30 ml 5% dekstrozes šķīduma injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.
3. darbība	Atšķaidīšana jāveic tūlīt pēc sagatavošanas (atbilstoši 1. darbībai). Aseptiski no AKYNZEO flakona izvelciet visu sagatavoto šķīdumu un pārnesiet to infūziju flakonā vai maisā, kurā ir 30 ml 5% dekstrozes šķīduma injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, iegūstot kopējo tilpumu 50 ml.
4. darbība	Flakonu vai maisu uzmanīgi apvēršiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.
5. darbība	Pirms ievadīšanas apskatiet, vai galīgajā atšķaidītajā šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Ja vērojamas daļiņas un/vai mainījusies krāsa, izmetiet flakonu vai maisu.

Akynzeo nedrīkst sagatavot vai sajaukt (lietot maisījumā) ar šķīdumiem, kuru fizikālā un ķīmiskā saderība nav noteikta (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1001/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown,

Mulhuddart

Dublin 15

Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cietās kapsulas
netupitant/palonosetron

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 300 miligramus netupitanta un 0,5 miligramus palonosetrona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi un sorbītu. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 cietā kapsula
4 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1001/001 1 cietā kapsula
EU/1/15/1001/002 4 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

akynzeo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cietās kapsulas
netupitant/palonosetron

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Helsinn

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
fosnetupitant/palonosetron

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur fosnetupitanta hlorīda hidrohlorīdu, kas atbilst 235 mg fosnetupitanta, kas atbilst 197,5 mg netupitanta, un palonosetrona hidrohlorīdu, kas atbilst 0,25 mg palonosetrona.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 4,7 mg fosnetupitanta, kas atbilst 3,95 mg netupitanta, un 0,005 mg palonosetrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, dinātrija edetātu, nātrija hidroksīdu un sāļsskābi.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas: 24 stundas temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1001/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
fosnetupitant/palonosetron

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur fosnetupitanta hlorīda hidrohlorīdu, kas atbilst 235 mg fosnetupitanta, kas atbilst 197,5 mg netupitanta, un palonosetrona hidrohlorīdu, kas atbilst 0,25 mg palonosetrona.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 4,7 mg fosnetupitanta, kas atbilst 3,95 mg netupitanta, un 0,005 mg palonosetrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, dinātrija edetātu, nātrija hidroksīdu un sālskābi.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

I.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas: 24 stundas temperatūrā līdz 25°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1001/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Akynzeo 300 mg/0,5 mg cietās kapsulas netupitant/palonosetron

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Akynzeo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Akynzeo lietošanas
3. Kā lietot Akynzeo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Akynzeo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Akynzeo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Akynzeo

Akynzeo satur divas zāles („aktīvās vielas”), kuras sauc par:

- netupitantu;
- palonosetronu.

Kādam nolūkam Akynzeo lieto

Akynzeo lieto, lai pieaugušajiem, kam ir vēzis, palīdzētu novērst nelabumu (sliktu dūšu) vai vemšanu laikā, kad viņi saņem pretvēža terapiju, kuru sauc par „ķīmijterapiju”.

Kā Akynzeo darbojas

Ķīmijterapijas zāļu lietošanas rezultātā organisms var atbrīvot vielas, ko sauc par serotonīnu un P vielu. Tādējādi tiek stimulēts vemšanas centrs smadzenēs, un Jums ir slikta dūša vai vemšana. Zāles Akynzeo sastāvā piesaistās receptoriem nervu sistēmā, ar kuras starpniecību serotonīns un P viela darbojas: netupitants (NK₁ receptoru antagonists) bloķē P vielas receptorus, bet palonosetrons (5-HT₃ receptoru antagonists) bloķē noteiktus serotonīna receptorus. Šādi bloķējot P vielas un serotonīna darbību, zāles palīdz novērst vemšanas centra stimulāciju un izrietošo slikto dūšu.

2. Kas Jums jāzina pirms Akynzeo lietošanas

Nelietojiet Akynzeo šādos gadījumos, ja:

- Jums ir alerģija pret netupitantu vai palonosetronu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu;
- Jūs esat grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Akynzeo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos, ja:

- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir zarnu nosprostojums vai agrāk bijis aizcietējums;
- Jums vai kādam tuvam radniekam ir bijusi sirds slimība, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”;
- Jums ir citas sirds slimības;
- Jūs esat informēts, ka Jums ir minerālvielu, piemēram, kālija un magnija, līdzsvara traucējumi asinīs, kas nav ārstēti.

Ja jebkas no iepriekšminētā ir attiecināms uz Jums (vai Jūs neesat pārlicināts), pirms Akynzeo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Bērni un pusaudži

Akynzeo nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Akynzeo

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles depresijas un nemiera ārstēšanai, ko sauc par SSAI (selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem), piemēram, fluoksetīnu, paroksetīnu, sertralīnu, fluvoksamīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu;
- zāles depresijas un nemiera ārstēšanai, ko sauc par SNAI (serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoriem), piemēram, venlafaksīnu vai duloksetīnu.

Ārstam, farmaceitam vai medmāsai pastāstiet arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo, iespējams, ārstam būs jāmaina šo citu zāļu deva:

- zāles, kas var izraisīt sirdsdarbības traucējumus, piemēram, amiodaronu, nikardipīnu, hinidīnu, moksifloksacīnu, haloperidolu, hlorpromazīnu, kvetiapīnu, tioridazīnu vai domperidonu;
- zāles ar šauru terapeitisko diapazonu, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A4, piemēram, ciklosporīnu, takrolīmu, sirolīmu, everolīmu, alfentanīlu, diergotamīnu, ergotamīnu, fentanīlu vai hinidīnu;
- dažas ķīmijterapijas zāles, piemēram, docetakselu vai etopozīdu;
- eritromicīnu – bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- midazolāmu – nomierinošu līdzekli, ko lieto nemiera ārstēšanai;
- deksametazonu – var lietot sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai;
- ketokonazolu – Kušinga sindroma ārstēšanai;
- rifampicīnu – tuberkulozes (TB) un citu infekciju ārstēšanai.

Ja jebkas no iepriekšminētā ir attiecināms uz Jums (vai Jūs neesat pārlicināts), pirms Akynzeo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet Akynzeo, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai arī Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kas neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat Akynzeo. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai zāles nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Akynzeo lietošanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus.

Akynzeo satur saharozi, sorbītu, nātriju un var saturēt nelielu daudzumu sojas.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur 7 mg sorbīta katrā cietajā kapsulā.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Tās var saturēt nelielu daudzumu lecitīna, kas iegūts no sojas. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju un novērojat alerģiskas reakcijas pazīmes, nekavējoties dodieties pie ārsta. Iespējamās pazīmes: nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, apgrūtināta elpošana vai rīšana, mutes, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un reizēm asinsspiediena pazemināšanās.

3. Kā lietot Akynzeo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz lietot

- Ieteicamā deva ir viena kapsula (katra kapsula satur 300 mg netupitanta un 0,5 mg palonosetrona).
- Kapsulu lietojiet apmēram 1 stundu pirms ķīmijterapijas cikla sākuma.
- Jūs varat lietot Akynzeo kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

Akynzeo lieto pirms ķīmijterapijas, lai novērstu vemšanas un sliktas dūšas veidošanos. Akynzeo nelietojiet nākamajās dienās pēc ķīmijterapijas, ja vien negatavojaties sākt citu ķīmijterapijas ciklu.

Ja esat lietojis Akynzeo vairāk nekā noteikts

Parastā deva ir 1 kapsula. Ja domājat, ka esat lietojis vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Pārdozēšanas simptomi var būt, piemēram, galvassāpes, reibonis, aizcietējums, nemiers, sirdsklauves, pacilāts garastāvoklis un sāpes kājās.

Ja esat aizmirsis lietot Akynzeo

Ja domājat, ka esat aizmirsis lietot devu, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Ja pārtraucat lietot Akynzeo

Akynzeo lieto, lai palīdzētu novērst sliktu dūšu un vemšanu laikā, kad saņemat ķīmijterapiju. Ja nevēlaties lietot Akynzeo, apspriediet to ar ārstu. Ja izlemsiet nelietot Akynzeo (vai citas līdzīgas zāles), ķīmijterapija, iespējams, izraisīs sliktu dūšu un vemšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības

Pārtrauciet lietot Akynzeo un nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojot šādu smagu blakusparādību – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

Ļoti reti: var novērot ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem

- smagas alerģiskas reakcijas pazīmes: nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, apgrūtināta elpošana vai rīšana, mutes, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un reizēm asinsspiediena pazemināšanās.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja ievērojat šādas blakusparādības:

Bieži: (var novērot ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- aizcietējums;
- noguruma sajūta.

Retāk: (var novērot ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- matu izkrišana;
- enerģijas trūkums (vājuma sajūta);
- samazināta ēstgriba;
- augsts asinsspiediens;
- piepacelti, niezoši izsitumi uz ādas (nātrene);
- sirds muskuļa darbības traucējumi (kardiomiopātija);
- griešanās sajūta (vertigo), reibonis vai miega traucējumi (bezmiegs);
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp diskomforts kuņģī, vēdera piepūšanās sajūta, slikta dūša, sāpes, gremošanas traucējumi, žagas, gāzu veidošanās vai caureja;
- augsts noteiktu enzīmu, tostarp sārmainās fosfatāzes un aknu transamināžu līmenis asinīs (atainojas asins analīzēs);
- augsts kreatinīna līmenis, ar ko novērtē nieru darbību (atainojas asins analīzēs);
- traucējumi EKG (elektrokardiogrammā) (ko sauc par „QT un PR intervāla pagarināšanos”, „vadīšanas traucējumiem”, „tahikardiju” un „pirmās pakāpes atrioventrikulāru blokādi”);
- zems „neitrofilu” – balto asins šūnu veida, kas cīnās pret infekcijām, – līmenis (atainojas asins analīzēs);
- augsts balto asins šūnu līmenis (atainojas asins analīzēs).

Reti: (var novērot ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- sāpes mugurā, sāpes locītavās;
- karstuma sajūta, sejas vai citu ādas apgabalu apsārtums (pietvīkuma sajūta);
- niezoši izsitumi uz ādas;
- miegainība;
- miega traucējumi;
- zvanīšana ausī;
- vemšana;
- zems asinsspiediens;
- sāpes krūtīs (nav saistītas ar sirdi);
- nejutīgums, neskaidra redze;
- pēkšņs nervu sabrukums, garastāvokļa izmaiņas;
- urīnpūšļa infekcija un iekaisums (cistīts);
- hemoroīdi;
- konjunktivīts (acu iekaisuma veids);
- zems kālija līmenis (atainojas asins analīzēs);

- sirds ritma pārmaiņas (vai traucējumi);
- sirds vārstuļa traucējumi (mitrālā vārstuļa mazspēja);
- mēles aplikums, apgrūtināta rīšana, sausa mute, atraugas, neparasta garša pēc zāļu lietošanas;
- samazināts asiņu pieplūdums sirds muskulim (miokarda išēmija);
- augsts kreatīna fosfokināzes/kreatīna fosfokināzes MB līmenis, kas liecina par pēkšņu asiņu pieplūduma samazināšanos sirds muskulim (atainojas asins analīzēs);
- augsts troponīna līmenis, kas liecina par sirds muskuļa disfunkciju (atainojas asins analīzēs);
- augsts pigmenta bilirubīna līmenis, kas liecina par aknu disfunkciju (atainojas asins analīzēs);
- augsts mioglobīna līmenis, kas liecina par muskuļa bojājumu (atainojas asins analīzēs);
- augsts urīnvielas līmenis asinīs, kas liecina par nieru disfunkciju (atainojas asins analīzēs);
- augsts „limfocītu” – balto asins šūnu veida, kas palīdz organismam cīnīties pret slimībām, līmenis (atainojas asins analīzēs);
- zems balto asins šūnu līmenis (atainojas asins analīzēs);
- traucējumi EKG (elektrokardiogrammā) (ko sauc par „ST segmenta noslīdējumu”, „patoloģisku ST-T segmentu”, „hisa kūlīša labās/kreisās kājiņas blokādi” un „otrās pakāpes atrioventrikulāru blokādi”).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Akynzeo

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Akynzeo satur

- Aktīvās vielas ir palonosetrons un netupitants. Katra cietā kapsula satur trīs tabletes (300 mg netupitanta) un vienu mīksto kapsulu (ar palonosetrona hidrohlorīdu, kas atbilst 0,5 miligramiem palonosetrona).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze (E460), saharozes laurīnskābes esteri, povidons K30, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts, magnija stearāts, glicerīna monokaprilkaproāts (I tips), glicerīns, poliglicerīna oleāts, attīrīts ūdens, butilhidroksianizols (E320), želatīns, sorbīts, 1,4 sorbitāns, titāna dioksīds (E171), šellakas glazūra (daļēji esterificēta), dzeltenais, sarkanais un melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520).

Šīs zāles satur saharozi, sorbītu, nātriju un var saturēt soju – plašāku informāciju skatīt 2. punktā.

Akynzeo ārējais izskats un iepakojums

Cietās kapsulas ir necaurspīdīgas ar baltu korpusu un karamelkrāsas vāciņu ar uzrakstu „HE1” uz korpusa. Iepakojumā ir 1 kapsula alumīnija blisteriekājumā vai 4 x 1 cietā kapsula perforētos dozējamu vienību alumīnija blisteriekājumos. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

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

Ísland

Lietuva

PharmaSwiss
Tel: +370 5 279 07 62

Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Sverige

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

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

United Kingdom

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai fosnetupitant/palonosetron

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Akynzeo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Akynzeo saņemšanas
3. Kā Akynzeo saņemt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Akynzeo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Akynzeo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Akynzeo

Akynzeo satur divas zāles („aktīvās vielas”), kuras sauc par:

- fosnetupitantu;
- palonosetronu.

Kādam nolūkam Akynzeo lieto

Akynzeo lieto, lai pieaugušajiem, kam ir vēzis, palīdzētu novērst nelabumu (sliktu dūšu) vai vemšanu laikā, kad viņi saņem pretvēža terapiju, kuru sauc par „ķīmijterapiju”.

Kā Akynzeo darbojas

Ķīmijterapijas zāļu lietošanas rezultātā organisms var atbrīvot vielas, ko sauc par serotonīnu un P vielu. Tādējādi tiek stimulēts vemšanas centrs smadzenēs, un Jums ir slikta dūša vai vemšana. Zāles Akynzeo sastāvā piesaistās receptoriem nervu sistēmā, ar kuras starpniecību serotonīns un P viela darbojas: fosnetupitants, kas organismā pārvēršas par netupitantu (NK₁ receptoru antagonists), bloķē P vielas receptorus, bet palonosetrons (5-HT₃ receptoru antagonists) bloķē noteiktus serotonīna receptorus. Šādi bloķējot P vielas un serotonīna darbību, zāles palīdz novērst vemšanas centra stimulāciju un izrietošo slikto dūšu.

2. Kas Jums jāzina pirms Akynzeo saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Akynzeo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret fosnetupitantu, netupitantu vai palonosetronu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu;
- ja Jūs esat grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Akynzeo saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir zarnu nosprostojums vai agrāk bijis aizcietējums;
- ja Jums vai kādam tuvam radniekam ir bijusi sirds slimība, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”;
- ja Jums ir citas sirds slimības;
- ja Jūs esat informēts, ka Jums ir minerālvielu, piemēram, kālija un magnija, līdzsvara traucējumi asinīs, kas nav ārstēti.

Ja jebkas no iepriekšminētā ir attiecināms uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms Akynzeo saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Bērni un pusaudži

Akynzeo nedrīkst saņemt bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Akynzeo

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles depresijas un nemiera ārstēšanai, ko sauc par SSAI (selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem), piemēram, fluoksetīnu, paroksetīnu, sertralīnu, fluvoksamīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu;
- zāles depresijas un nemiera ārstēšanai, ko sauc par SNAI (serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem), piemēram, venlafaksīnu vai duloksetīnu.

Ārstam, farmaceitam vai medmāsai pastāstiet arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo, iespējams, ārstam būs jāmaina šo citu zāļu deva:

- zāles, kas var izraisīt sirdsdarbības traucējumus, piemēram, amiodaronu, nikardipīnu, hinidīnu, moksifloksacīnu, haloperidolu, hlorpromazīnu, kvetiapīnu, tioridazīnu vai domperidonu;
- zāles ar šauru terapeitisko diapazonu, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A4, piemēram, ciklosporīnu, takrolīmu, sirolīmu, everolīmu, alfentanīlu, diergotamīnu, ergotamīnu, fentanīlu vai hinidīnu;
- dažas ķīmijterapijas zāles, piemēram, docetakselu vai etopozīdu;
- eritromicīnu – bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- midazolāmu – nomierinošu līdzekli, ko lieto nemiera ārstēšanai;
- deksametazonu – var lietot sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai;
- ketokonazolu – Kušinga sindroma ārstēšanai;
- rifampicīnu – tuberkulozes (TB) un citu infekciju ārstēšanai.

Ja jebkas no iepriekšminētā ir attiecināms uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms Akynzeo saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat saņemt Akynzeo, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai arī Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kas neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja saņemat Akynzeo. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai zāles nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Akynzeo saņemšanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus.

Šīs zāles satur 24,8 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,24% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Sagatavojot un atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, galīgais šķīdums satur apmēram 202 mg nātrija devā. Tas ir līdzvērtīgi 10,1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Akynzeo saņemt

Akynzeo ieteicamā deva ir viens flakons (katrs flakons satur 235 mg fosnetupitanta un 0,25 mg palonosetrona) ķīmijterapijas 1. dienā.

- Pirms lietošanas pulveri izšķīdina un atšķaida.
- Akynzeo Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.
- Akynzeo ievada vēnā pilināšanas (intravenozas infūzijas) veidā apmēram 30 minūtes pirms ķīmijterapijas sākuma.

Ārsts lūgs Jūs lietot citas zāles, ieskaitot kādu kortikosteroīdu līdzekli (piemēram, deksametazonu), lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai medmāsai.

Ja pārtraucat saņemt Akynzeo

Akynzeo ievada, lai palīdzētu novērst sliktu dūšu un vemšanu laikā, kad saņemat ķīmijterapiju. Ja nevēlaties saņemt Akynzeo, apspriediet to ar ārstu. Ja izlemsiet nesaņemt Akynzeo (vai citas līdzīgas zāles), ķīmijterapija, iespējams, izraisīs sliktu dūšu un vemšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības

Pārtrauciet saņemt Akynzeo un nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat šādu smagu blakusparādību – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

Ļoti reti (var novērot ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- smaga alerģiska reakcija – pazīmes: nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, apgrūtināta elpošana vai rīšana, mutes, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un reizēm asinsspiediena pazemināšanās.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja ievērojat šādas blakusparādības:

Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- aizcietējums;
- noguruma sajūta.

Retāk (var novērot ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- matu izkrišana;
- enerģijas trūkums (vājuma sajūta);

- samazināta ēstgriba;
- augsts asinsspiediens;
- piepacelti, niezoši izsitumi uz ādas (nātrene);
- sirds muskuļa darbības traucējumi (kardiomiopātija);
- griešanās sajūta (vertigo), reibonis vai miega traucējumi (bezmiegs);
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp diskomforts kuņģī, vēdera piepūšanās sajūta, slikta dūša, sāpes, gremošanas traucējumi, žagas, gāzu veidošanās vai caureja;
- augsts noteiktu enzīmu, tostarp sārmainās fosfatāzes asinīs un aknu transamināžu līmenis (atainojas asins analīzēs);
- augsts kreatinīna līmenis, ar ko novērtē nieru darbību (atainojas asins analīzēs);
- traucējumi EKG (elektrokardiogrammā) (ko sauc par „QT un PR intervāla pagarināšanos”, „vadīšanas traucējumiem”, „tahikardiju” un „pirmās pakāpes atrioventrikulāru blokādi”);
- zems „neitrofilu” – balto asins šūnu veida, kas cīnās pret infekcijām, – līmenis (atainojas asins analīzēs);
- augsts balto asins šūnu līmenis (atainojas asins analīzēs).

Reti (var novērot ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- sāpes mugurā, sāpes locītavās;
- karstuma sajūta, sejas vai citu ādas apgabalu apsārtums (piesarkuma sajūta);
- niezoši izsitumi uz ādas;
- miegainība;
- miega traucējumi;
- zvanīšana ausī;
- vemšana;
- zems asinsspiediens;
- sāpes krūtīs (nav saistītas ar sirdi);
- nejutīgums, neskaidra redze;
- pēkšņs nervu sabrukums, garastāvokļa izmaiņas;
- urīnpūšļa infekcija un iekaisums (cistīts);
- hemoroīdi;
- konjunktivīts (acu iekaisuma veids);
- zems kālija līmenis (atainojas asins analīzēs);
- sirds ritma pārmaiņas (vai traucējumi);
- sirds vārstuļa traucējumi (mitrālā vārstuļa mazspēja);
- mēles aplikums, apgrūtināta rīšana, sausa mute, atraugas, neparasta garša pēc zāļu lietošanas;
- samazināts asiņu pieplūdums sirds muskulim (miokarda išēmija);
- augsts kreatīna fosfokināzes/kreatīna fosfokināzes MB līmenis, kas liecina par pēkšņu asiņu pieplūduma samazināšanos sirds muskulim (atainojas asins analīzēs);
- augsts troponīna līmenis, kas liecina par sirds muskuļa disfunkciju (atainojas asins analīzēs);
- augsts pigmenta bilirubīna līmenis, kas liecina par aknu disfunkciju (atainojas asins analīzēs);
- augsts mioglobīna līmenis, kas liecina par muskuļa bojājumu (atainojas asins analīzēs);
- augsts urīnvielas līmenis asinīs, kas liecina par nieru disfunkciju (atainojas asins analīzēs);
- augsts „limfocītu” – balto asins šūnu veida, kas palīdz organismam cīnīties pret slimībām, – līmenis (atainojas asins analīzēs);
- zems balto asins šūnu līmenis (atainojas asins analīzēs);
- traucējumi EKG (elektrokardiogrammā) (ko sauc par „ST segmenta noslīdējumu”, „patoloģisku ST-T segmentu”, „hisa kūliša labās/kreisās kājiņas blokādi” un „otrās pakāpes atrioventrikulāru blokādi”).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Akynzeo

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Kopējais laiks no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam nedrīkst pārsniegt 24 stundas. Sagatavoto šķīdumu un galīgo atšķaidīto šķīdumu uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Akynzeo satur

- Aktīvās vielas ir fosnetupitants un palonosetrons. Katrs flakons satur 235 mg fosnetupitanta un 0,25 miligramuss palonosetrona.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, dinātrijs edetāts (E386), nātrijs hidroksīds (E524), atšķaidīta sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai).

Akynzeo ārējais izskats un iepakojums

Akynzeo pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir sterils, balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris, kas pieejams iepakojumā pa vienam I tipa stikla flakonam ar hlorbutila silikonizētas gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur vienu devu.

Iepakojumā – 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublín 15
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel.: +371 6750 2185

Malte

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

Nederland

Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par to, kā sagatavot un atšķaidīt AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Akynzeo sagatavošana

1. darbība	Aseptiski flakonā injicējiet 20 ml 5% dekstrozes šķīduma injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Lai novērstu saputošanos, šķīdinātājs flakonā jāievada gar flakona sienu, nevis strūkļas veidā. Uzmanīgi groziet flakonu 3 minūtes. Pirms šķīduma atšķaidīšanas infūzijas maisā pulverim jābūt izšķīdušam.
2. darbība	Aseptiski sagatavojiet infūzijas flakonu vai maisu, kurā iepildīti 30 ml 5% dekstrozes šķīduma injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.
3. darbība	Atšķaidīšana jāveic tūlīt pēc sagatavošanas (atbilstoši 1. darbībai). Aseptiski no AKYNZEO flakona izvelciet visu sagatavoto šķīdumu un pārnesiet to infūziju flakonā vai maisā, kurā ir 30 ml 5% dekstrozes šķīduma injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, iegūstot kopējo tilpumu 50 ml.
4. darbība	Flakonu vai maisu uzmanīgi apvēršiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.
5. darbība	Pirms ievadīšanas apskatiet, vai galīgajā atšķaidītajā šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Ja vērojamas daļiņas un/vai mainījusies krāsa, izmetiet flakonu vai maisu.

Sagatavotais un atšķaidītais galīgais šķīdums ir stabils 24 stundas 25 °C temperatūrā.

Parenterāli ievadāmas zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai noteiktu, vai tajās nav sīku daļiņu un vai nav mainījusies krāsa, ja vien to pieļauj šķīdums un tā iepakojums.

Sagatavotā šķīduma izskats ir tāds pats kā atšķaidītāja izskats.

Izmetiet visu atlikušo šķīdumu un izlietotos materiālus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles nedrīkst sagatavot vai sajaukt (lietot maisījumā) ar šķīdumiem, kuru fizikālā un ķīmiskā saderība nav noteikta (skatīt zāļu apraksta 6.2. apakšpunktu).