

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 300 mg netupitanti ja palonosetroonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 0,5 mg palonosetroonile.

Teadadolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 7 mg sorbitooli (E420) ja 20 mg sahharoosi.
See võib sisaldada ka sojast valmistatud letsitiini jälgi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge kapslikeha ja karamellpruuni kapslikaanega läbipaistmatu želatiinkapsel suurusega „0” (pikkus 21,7 mm), kapslikehale on trükitud „HE1”. Kõvakapsel sisaldab kolme tabletti ja ühte pehmekapslit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akynzeo on näidustatud täiskasvanutele:

- ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamiseks tugevalt emetogeense tsisplatiinipõhise vähivastase kemoteraapia korral;
- ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamiseks mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoteraapia korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üks 300 mg/0,5 mg kapsel manustatakse ligikaudu üks tund enne kemoteraapia iga tsükli algust.

Suukaudse deksametasooni soovitatavat annust tuleb netupitandi/palonosetrooni kapslitega koos manustamisel vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.5 ja kliiniliste uuringute annustamisskeemi lõigus 5.1).

Eirirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Toimeainete pika poolväärtusaja tõttu ja arvestades piiratud kogemusi selle populatsiooniga, tuleb ettevaatlik olla selle ravimi kasutamisel üle 75-aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Netupitant eritub neerude kaudu ebaolulisel määral. Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid märkimisväärselt. Intravenoosse palonosetrooni

süsteemne koguekspositsioon suurenes raske neerukahjustusega patsientidel ligikaudu 28% võrreldes tervete uuringus osalejatega. Palonosetrooni või netupitandi farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ja andmed netupitandi/palonosetrooni kapslite efektiivsuse või ohutuse kohta nendel patsientidel puuduvad. Seetõttu tuleb kasutamist nendel patsientidel vältida.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5–8) patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor ≥ 9) patsientide kohta on piiratud. Kuna kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel võib seostuda netupitandi ekspositsiooni suurenemisega, tuleb seda ravimit kasutada nendel patsientidel ettevaatusega (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Akynzeo kapslite ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kõvakapsel tuleb alla neelata tervelt ja seda ei tohi avada, sest see sisaldab 4 ravimikomponenti, mis tuleb korraga manustada.

Ravimit võib võtta toidukordadest sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhukinnisus

Kuna palonosetroon võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või subakuutse soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida (vt lõik 4.8).

Serotoniinisündroom

5-HT₃ antagonistide monoteeraapia korral või kasutamisel kombinatsioonis teiste serotonergiliste ravimitega (muu hulgas selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid) on teatatud serotoniinisündroomist. Soovitav on patsiente serotoniinisündroomi taoliste sümptomite suhtes asjakohaselt jälgida (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Mees- ja naissoost tervete täiskasvanud vabatahtlikega viidi läbi elektrokardiograafiline uuring, milles uuringus osalejatele manustati kas 200 mg või 600 mg suukaudset netupitanti kombinatsioonis vastavalt 0,5 mg või 1,5 mg suukaudse palonosetrooniga. Uuringuga tõestati, et kliiniliselt oluline toime elektrokardiogrammi parameetritele puudus: platseebo ja algtasemega korrigeeritud QTc-intervalli suurim punkthinnang oli 7,0 ms (ühepoolne ülemine 95% usalduspiir 8,8 ms), mis mõõdeti terapeutilistest suuremate annuste (600 mg netupitandi ja 1,5 mg palonosetrooni) manustamisest 16 tunni möödumisel. Platseebo ja algtasemega korrigeeritud QTc-intervalli punkthinnangu ülemine 95% usalduspiir jäi kahel päeval pärast uuringuaine manustamist igal ajal konstantselt 10 ms vahemikku.

Kuna netupitandi/palonosetrooni kapslid sisaldavad 5-HT₃ retseptori antagonisti, tuleb olla ettevaatlik samaaegsel kasutamisel QT-intervalli pikendavate ravimitega ning manustamisel pikenenud QT-intervalliga või QT-intervalli pikendamise soodumusega patsientidele. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kelle haiguslugu või pereanamnees sisaldab QT-intervalli pikendamist, elektrolüütide häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid ja juhtehäireid, ning patsientide korral, kes võtavad arütmiavastaseid ravimeid või teisi ravimeid, mis põhjustavad QT-intervalli pikendamist või elektrolüütide häireid. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia peavad enne ravimi manustamist olema välja ravitud.

Ettevaatlik tuleb olla raske maksakahjustusega patsientidega, sest andmed nende patsientide kohta on piiratud.

Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt suukaudselt manustatavaid toimeaineid, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline vahemik (vt lõik 4.5).

Kemoterapeutikumid, mis on CYP3A4 substraadid

Netupitant on CYP3A4 mõõdukas inhibiitor ja võib suurendada selliste kemoterapeutikumide ekspositsiooni, mis on CYP3A4 substraadid (näiteks dotsetakseel; vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb patsiente jälgida selliste kemoterapeutikumide suurema toksilisuse suhtes, mis on CYP3A4 substraadid (muu hulgas irinotekaan). Lisaks võib netupitant mõjutada nende kemoterapeutikumide efektiivsust, mille aktiveerimiseks on vajalik CYP3A4 metabolism.

Abiained

Ravim sisaldab 7 mg sorbitooli (E420) ühes kõvakapslis.

Tuleb võtta arvesse sorbitooli (E420) (või fruktoosi) sisaldavate samaaegselt manustatavate ravimite ja toiduga tarbitava sorbitooli (E420) (või fruktoosi) aditiivset toimet.

Sorbitooli (E420) sisaldus suukaudsetes ravimites võib mõjutada teiste samaaegselt manustatavate suukaudsete ravimite biosaadavust.

Ravim sisaldab ka 20 mg sahharoosi ühes kapslis. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraasi-isomaltasii puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim võib sisaldada ka väheses koguses sojast saadud letsitiini. Seetõttu tuleb maapähkli või soja suhtes teadaoleva ülitundlikkusega patsiente hoolikalt jälgida allergilise reaktsiooni nähtude suhtes (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui netupitandi/palonosetrooni kapsleid kasutatakse samaaegselt mõne teise CYP3A4 inhibiitoriga, võivad tõusta netupitandi plasmakontsentratsioonid. Kui ravimit kasutatakse samaaegselt CYP3A4 aktiivsust indutseeriva ravimiga, võivad alaneda netupitandi plasmakontsentratsioonid ja sellega võib kaasneda efektiivsuse vähenemine. See ravim võib suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone.

Inimestel eritub netupitant peamiselt hepaatilise metabolismi teel, mida vahendab CYP3A4, ning vähesel määral neerude kaudu. Netupitant annuses 300 mg on inimestel CYP3A4 substraat ja mõõdukas inhibiitor. Palonosetroon eritub organismist nii neerude kui ka ainevahetusradade kaudu ning viimast vahendavad mitmesugused CYP ensüümid. Palonosetrooni metaboliseerib peamiselt CYP2D6 ning vähest mõju omavad CYP3A4 ja CYP1A2 isoensüümid. *In vitro* uuringute põhjal ei inhibeeri ega indutseeri palonosetroon kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures tsütokroomi P450 isoensüümi.

Suukaudse netupitandi ja suukaudse palonosetrooni koostoime

Suukaudse netupitandi ja suukaudse palonosetrooni vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud.

Koostoime CYP3A4 substraatidega

Deksametasoon

300 mg netupitandi üksikannuse manustamine koos deksametasooniga (20 mg 1. päeval ning seejärel 8 mg kaks korda ööpäevas 2. päevast kuni 4. päevani) suurendas deksametasooni ekspositsiooni manustamisajast ja annusest sõltuvalt märkimisväärselt. 300 mg netupitandiga koos manustamisel olid deksametasooni AUC_{0-24} (1. päeval), AUC_{24-36} (2. päeval) ning AUC_{84-108} ja $AUC_{84-\infty}$ (4. päeval) 2,4 korda suuremad. Netupitandi farmakokineetiline profiil deksametasooniga kombinatsioonis manustamisel ei muutunud.

Sellest tulenevalt peab suukaudse deksametasooni annust netupitandi/palonosetrooni kapslitega koos manustamisel vähendama ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.2).

Kemoterapeutikumid (dotsetakseel, etoposiid, tsüklofosfamiid)

Dotsetakseeli ja etoposiidi ekspositsioon suurenes netupitandi/palonosetrooni kapslitega koos manustamisel vastavalt 37% ja 21%. Pärast netupitandiga koos manustamist ei ole tsüklofosfamiidi puhul täheldatud püsivaid koostoimeid.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Koos 60 µg etüüülöstradioli ja 300 µg levonorgestreeli suukaudse üksikannusega manustatud netupitandi/palonosetrooni kapslid ei mõjutanud etüüülöstradioli kõveraalust pindala olulisel määral ja suurendas levonorgestreeli kõveraalust pindala 1,4 korda; kliiniline toime hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsusele ei ole tõenäoline. Olulisi muutusi netupitandi ja palonosetrooni farmakokineetikas ei täheldatud.

Erütromütsiin ja midasolaam

Erütromütsiini ja midasolaami ekspositsioon suurenes netupitandiga koos manustamisel vastavalt ligikaudu 1,3 ja 2,4 korda. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt oluliseks. Samaaegne manustamine midasolaami või erütromütsiiniga ei mõjutanud netupitandi farmakokineetilist profiili. Tähelepanu tuleb pöörata midasolaami või teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate bensodiasepiinide (alprasolaami, triasolaami) suurenenud plasmakontsentratsioonide võimalikule mõjule nende toimeainete netupitandi/palonosetrooni kapslitega koos manustamisel.

Serotonergilised ravimid (näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid)

Teatatud on 5-HT₃ antagonistide ja teiste serotonergiliste ravimitega (muu hulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, nt fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam või esitalopraam, ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega, nt venlafaksiin või duloksetiin) samaaegsele kasutamisele järgnenud serotoniinisündroomist (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju Akynzeo farmakokineetikale

Netupitanti metaboliseerib peamiselt CYP3A4; seetõttu võib manustamine koos CYP3A4 aktiivsust inhibeerivate või indutseerivate ravimitega mõjutada netupitandi plasmakontsentratsioone. Seetõttu tuleb ettevaatlik olla samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool) ja vältida samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin). Peale selle tuleb olla ettevaatlik selle ravimi kasutamisel patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudselt manustatavaid kitsa terapeutilise vahemikuga toimeaineid, mida metaboliseerib põhiliselt CYP3A4, näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, diergotamiin, ergotamiin, fentanüül ja kinidiin.

Ketokonasooli või rifampitsiini mõju

CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel koos netupitandi/palonosetrooni kapslitega suurenes netupitandi AUC 1,8 korda ja $C_{\max}$ 1,3 korda võrrelduna üksnes netupitandi/palonosetrooni kapslite manustamisega. Ketokonasooliga koos manustamine ei mõjutanud palonosetrooni farmakokineetikat. CYP3A4 indutseerija rifampitsiini manustamisel ainult koos Akynzeoga vähenes netupitandi AUC 5,2 korda ja $C_{\max}$ 2,6 korda. Rifampitsiiniga koos manustamine ei mõjutanud palonosetrooni farmakokineetikat. Seetõttu tuleb ettevaatlik olla samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool) ja vältida samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin).

Muud koostoimed

Netupitandi/palonosetrooni kapslite koostoime ravimitega, mis on P-gp substraadid, on ebatõenäoline. Netupitant ei ole P-gp substraat. Kui netupitanti manustati digoksiini 12-päevase raviskeemi 8. päeval, ei täheldatud muutusi digoksiini farmakokineetikas.

On ebatõenäoline, et netupitant ja selle metaboliidid inhibeerivad väljavoolu transporterit BCRP ja glükuronidatsiooni isosüümi UGT2B7, ning kui see toimub, on selle kliiniline olulisus minimaalne.

In vitro andmete kohaselt inhibeerib netupitant UGT2B7-t, kuid kliinilises uuringus ei ole selle toime suurust kindlaks määratud. Soovitav on olla ettevaatlik netupitandi kasutamisel koos mõne selle ensüümi suukaudse substraadiga (nt zidovudiin, valproehape, morfiin).

In vitro andmete kohaselt inhibeerib netupitant transporterit BCRP väljavoolu. Selle toime kliinilist asjakohasust ei ole kindlaks määratud.

In vitro andmete kohaselt on netupitant P-gp inhibiitor. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus netupitant digoksiini kui P-gp substraadi kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid suurendas oluliselt selle $C_{\max}$ -i, 1,09 korda [90% usaldusvahemik 0,9–1,31]. Ei saa välistada, et selle mõju on veelgi märgatavam ja seega kliiniliselt oluline vähiga patsientidele, eriti kui neil on neerufunktsiooni häireid. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik netupitandi kasutamisel koos digoksiini või teiste P-gp substraatidega, näiteks dabigatraani või kolhitsiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastaste vahendite kasutamine naistel

Fertiilses eas naised ei tohi netupitandi/palonosetrooni kapslite kasutamise ajal olla rasedad või rasestuda. Enne ravi alustamist tuleb teha rasedustest kõikidele menopausieelses eas naistele. Fertiilses eas naised peavad selle ravimiga ravi ajal ning kuni üks kuu pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Netupitant

Netupitandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, muu hulgas teratogeenseid toimeid küülikutel ilma ohutusvaruta (vt lõik 5.3).

Palonosetroon

Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita palonosetrooni otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Netupitandi/palonosetrooni kapslid on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas palonosetroon või netupitant erituvad rinnapiima. Riski rinnapiimaga toidetavale imikule ei saa välistada. Netupitandi/palonosetrooni kapsleid ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Imetamine tuleb katkestada ravi ajaks selle ravimiga ja kuni üks kuu pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Netupitant

Toimet fertiilsusele ei ole loomkatsetes täheldatud.

Palonosetroom

Katsetes rottidega täheldati seemnetorukeste epiteeli degeneratsiooni (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Netupitandi/palonosetroomi kapslid mõjutavad mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuna ravim võib põhjustada pearinglust, unisust või väsimust, tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid, kui tekivad sellised sümptomid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Netupitandi/palonosetroomi kapslite kasutamisel sageli teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (3,6%), kõhukinnisus (3,0%) ja väsimus (1,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed.

Sagedused on klassifitseeritud alljärgneva süsteemi kohaselt:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);

väga harv ($< 1/10\ 000$);

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			Tsüstiit
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Neutropeenias	Leukopeenia
		Leukotsütoos	Lümfotsütoos
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Unetus	Äge psühhosis
			Meeleolumuutus
			Unehäire
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Pearinglus	Hüpoesteesia
			Unisus
<i>Silma kahjustused</i>			Konjunktiviit
			Hägune nägemine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Tinnitus
<i>Südame häired</i>		Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad	Arütmia
		Kardiomiopaatia	Teise astme atrioventrikulaarne blokaad
		Juhtehäire	Hisi kimbu vasaku sääre blokaad
		Tahhükardia	Hisi kimbu parema sääre blokaad
			Mitraalklapi puudulikkus
			Müokardi isheemia
			Ventrikulaarsed ekstrasüstolid
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpertensioon	Õhetus
			Hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Luksumine	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus	Kõhu paisumine	Suukuivus
		Kõhuvalu	Düsfaagia
		Kõhulahtisus	Röhitised
		Düspepsia	Hemorroidid
		Puhitus	Keelekatt
		Iiveldus	Oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Alopeetsia	Erüteem
		Urtikaaria	Sügelus
			Lööve
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Seljavaalu
			Jäsemevalu

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia	Kuumatunne
			Mittekardiaalne valu rindkeres
			Preparaadi ebatavaline maitse
Uuringud		Maksa transaminaaside taseme tõus	Vere bilirubiinitaseme tõus
		Vere aluselise fosfataasi taseme tõus	Vere kreatiini fosfokinaasi taseme tõus
		Vere kreatiniinisalduse tõus	Vere kreatiini fosfokinaasi MB sisalduse tõus
		Elektrokardiogram mil pikenenud QT-intervall	Vere kusi happesisalduse tõus
			Elektrokardiogrammi ST-segmeni depressioon
			Elektrokardiogrammi ST-T-segmeni kõrvalekalle
			Vere müoglobiinisalduse tõus
			Neutrofiilide arvu suurenemine
			Troponiinitaseme tõus

Turuletulekujärgsete andmete kohaselt on kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane kliinilistes uuringutes täheldatud profiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Netupitant

Netupitandile kui fikseeritud kombinatsiooni uuele komponendile ei omistatud mingeid kõrvaltoimeid.

Palonosetroon

Seoses 0,75 mg palonosetrooni manustamisega on teatatud roojamassi peetusega kõhukinnisuse juhtudest, mille korral oli vajalik haiglaravi.

Lisaks esines suukaudse palonosetrooni kasutamisel kõrvaltoimetena silma turset, düspnoed ja müalgia, kuid selle ravimi väljatöötamise ajal neid ei täheldatud. Kõiki neid kõrvaltoimeid esines aeg-ajalt.

Intravenoosse palonosetrooni turuletulekujärgsel kasutamisel on väga harva teatatud anafülaksia, anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide ja šoki juhtudest. Need nähud võivad olla nõgestõbi, sügelus, angioödeem, madal vererõhk, kõripitsitus, pitsitus rinnus, düspnoe, teadvuse kaotus.

Teatatud on ka serotoniinisündroomi juhte. Selle nähud võivad olla treemor, erutus, higistamine, müokloonilised liigutused, hüpertoonia ja palavik.

Netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombineeritud kapsel

Ravim võib sisaldada sojast saadud letsitiini jääke. Seetõttu tuleb patsiente, kellel on teadaolev ülitundlikkus maapähklite või soja suhtes, hoolikalt jälgida allergilise reaktsiooni nähtude suhtes. Need nähud võivad olla nõgestõbi, nahalööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskus, suu, näo, huulte või kõri turse ja vahel vererõhu langus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemuste põhjal tervete uuringus osalejatega, kes võtsid 600 mg suukaudset netupitanti koos 1,50 mg palonosetrooniga, on üleannustamise potentsiaalsed ägedad sümptomid peavalu, pearinglus, kõhukinnisus, ärevus, südamepekslemine, eufooriline meeleolu ja säärevalu. Üleannustamise korral tuleb ravimi kasutamine katkestada, patsient peab saama üldist toetavat ravi ja teda tuleb jälgida. Netupitandi ja palonosetrooni antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimiga esile kutsutud oksendamine efektiivne olla. Dialüüsi uuringuid ei ole läbi viidud. Palonosetrooni ja netupitandi suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT₃) antagonistid; ATC-kood: A04AA55

Toimemehhanism

Netupitant on inimese substantis P / neurokiniin 1 (NK₁) retseptorite selektiivne antagonist. Palonosetroon on 5-HT₃ retseptori antagonist, millel on kõrge sidumisafiinsus selle retseptori suhtes ning vähene või puuduv afiinsus teiste retseptorite suhtes. Kemoterapeutikumid põhjustavad iiveldust ja oksendamist, sest nad stimuleerivad serotoniini vabastamist peensoole enterokromafiinsetest rakkudest. Seejärel aktiveerib serotoniin uitnärvi aferentsetel kiududel asuvad 5-HT₃ retseptorid, mis kutsub esile okserefleksi. Hilist oksendamist on seostatud tahhükiniinide rühma kuuluvate ning üldiselt kesknärvisüsteemis ja perifeerses närvisüsteemis asuvate neurokiniin 1 (NK₁) retseptoritega, mida aktiveerib substantis P. Nagu on näidatud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, pärsib netupitant substantis P vahendatud reaktsioone.

Näidati, et netupitant läbib hematoentsefaalse barjääri ning 6, 24, 48, 72 ja 96 tundi pärast 300 mg netupitandi manustamist oli NK₁ retseptori hõive striatumis vastavalt 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% ja 76,0%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes eraldiseisvas olulise tähtsusega uuringus on tõestatud, et Akynzeo suukaudne manustamine kombinatsioonis deksametasooniga aitab ennetada tugevalt või mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoterapiaga seotud ägedat ja hilist iiveldust ning oksendamist.

Tugevalt emetogeense kemoterapia uuring

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmaga, kahepoolse pimemenetlusega, kontrollitud kliinilises uuringus, milles osales 694 patsienti, võrreldi suukaudse palonosetrooniga kombineeritud suukaudse netupitandi üksikannuste efektiivsust ja ohutust palonosetrooni suukaudse üksikannusega tsisplatiinipõhisele kemoterapia skeemile määratud vähiga patsientidel (annuse mediaan = 75 mg/m²). Akynzeo efektiivsust hinnati 135 patsiendil, kes said suukaudse üksikannuse (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni), ning 136 patsiendil, kes said üksnes suukaudset palonosetrooni annuses 0,5 mg.

Akynzeo ja palonosetrooni 0,5 mg annuse rühmade raviskeemid on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 2. Suukaudne antiemeetiline raviskeem – tugevalt emetogeense kemoterapia uuring

Raviskeem	1. päev	2. kuni 4. päev
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni) 12 mg deksametasooni	8 mg deksametasooni üks kord ööpäevas
Palonosetroon	0,5 mg palonosetrooni 20 mg deksametasooni	8 mg deksametasooni kaks korda ööpäevas

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse esinemissagedus (määratletud oksendamiseepisoodide puudumise ja päästeravimi mittevajamisena) 120 tunni jooksul (kogufaas) alates tugevalt emetogeense kemoterapia manustamise algusest.

Selle uuringu põhitulemuste kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis 3.

Tabel 3. Ravivastusega tsisplatiinipõhist kemoterapiat saavate patsientide osakaal ravirühmade ja faaside lõikes

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 136 %	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja			
Täielik ravivastus			
Kogufaas [§]	89,6	76,5	0,004
Olulisemad teisesed tulemusnäitajad			
Täielik ravivastus			
Äge faas [‡]	98,5	89,7	0,007
Hiline faas [†]	90,4	80,1	0,018
Oksendamise puudumine			
Äge faas	98,5	89,7	0,007
Hiline faas	91,9	80,1	0,006
Kogufaas	91,1	76,5	0,001
Märkimisväärse iivelduse puudumine			
Äge faas	98,5	93,4	0,050
Hiline faas	90,4	80,9	0,004
Kogufaas	89,6	79,4	0,021

[‡]Äge faas: 0 kuni 24 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

[†]Hiline faas: 25 kuni 120 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

[§]Kogufaas: 0 kuni 120 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

Mõõdukalt emetogeense kemoterapia uuring

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmaga, kahepoolse pimemenetlusega, võrdlusravimiga kontrollitud paremusuuringus võrreldi Akynzeo suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannusega vähiga patsientidel, kes pidid plaaniliselt saada pahaloomulise soliidtuumori raviskeemi esimeses tsüklis antratsükliini ja tsüklofosfamiidi. Uuringu ajal peeti antratsükliini ja tsüklofosfamiidi sisaldavaid kemoterapia raviskeeme mõõdukalt emetogeenseteks. Viimaste uuendatud suuniste kohaselt on need raviskeemid tugevalt emetogeensed.

Kõik patsiendid said suukaudse üksikannuse deksametasooni.

Tabel 4. Suukaudne antiemeetiline raviskeem – mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuring

Raviskeem	1. päev	2. kuni 3. päev
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni) 12 mg deksametasooni	Ilma antiemeetilise ravita
Palonosetroon	0,5 mg palonosetrooni 20 mg deksametasooni	Ilma antiemeetilise ravita

Pärast 1. tsükli lõppu anti patsientidele võimalus osaleda mitmetsüklilises jätkuosas, milles kasutati 1. tsüklis määratud ravi. Ühegi patsiendi jaoks ei olnud korratavate järjestikuste tsüklite piirarv eelnevalt määratud. Uuringuravimit said kokku 1450 patsienti (Akynzeo n = 725; palonosetroon n = 725). Nendest patsientidest lõpetas 1. tsükli 1438 patsienti (98,8%) ja 1286 patsienti (88,4%) jätkas ravi mitmetsüklilises jätkuosas. Kokku läbis mitmetsüklilise jätkuosa 907 patsienti (62,3%) ja maksimaalne ravitsüklite arv oli kaheksa.

Kokku sai ravi tsüklofosfamiidiga 724 patsienti (99,9%). Kõik patsiendid said lisaks ravi kas doksorubitsiiniga (68,0%) või epirubitsiiniga (32,0%).

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse esinemissagedus hilises faasis, 25–120 tunni jooksul alates kemoteraapia manustamise algusest.

Selle uuringu põhitulemuste kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 5. Ravivastusega antratsükliini ja tsüklofosfamiidi kemoteraapiat saavate patsientide osakaal ravirühmade ja faaside lõikes – 1. tsükkel

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 725 %	p-väärtus*
Esmane tulemusnäitaja			
Täielik ravivastus			
Hiline faas [†]	76,9	69,5	0,001
Olulisemad teised tulemusnäitajad			
Täielik ravivastus			
Äge faas [‡]	88,4	85,0	0,047
Kogufaas [§]	74,3	66,6	0,001
Oksendamise puudumine			
Äge faas	90,9	87,3	0,025
Hiline faas	81,8	75,6	0,004
Kogufaas	79,8	72,1	< 0,001
Märkimisväärse iivelduse puudumine			
Äge faas	87,3	87,9	Ebaoluline
Hiline faas	76,9	71,3	0,014

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 725 %	p-väärtus*
Kogufaas	74,6	69,1	0,020

* p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseeritud vanuserühma ja regiooni alusel.

‡Äge faas: 0 kuni 24 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

†Hiline faas: 25 kuni 120 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

§Kogufaas: 0 kuni 120 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

Patsiendid osalesid mitmetasandilises jätkuvas kuni 7 kemoteraapia edasise tsükli vältel. Akynzeo antiemeetiline toime püsis igas korratud tsükli kõigi uuringus osalemist jätkavate patsientide puhul. Iivelduse ja oksendamise mõju patsientide igapäevaelule hinnati oksendamist käsitleva funktsionaalse eluindeksi (*Functional Living Index – Emesis*, FLIE) abil. Patsientide osakaal, kelle tulemused osutasid üldiselt igapäevaelule avalduva mõju puudumisele, oli Akynzeo rühmas (78,5%) 6,3% suurem (p-väärtus = 0,005) kui palonosetrooni rühmas (72,1%).

Tugevalt või mõõdukalt emetogeenset kemoteraapiat saavate patsientidega läbi viidud mitmetasandiline ohutusuuring

Eraldi uuringus randomiseeriti kokku 413 patsienti, kes läbisid esmast ja korduvat keemiaravitsükli (sh ravi karboplatiini, tsisplatiini, oksaliplatiini ja doksorubitsiini), kas Akynzeo rühma (n = 309) või aprepitandi ja palonosetrooni rühma (n = 104). Ohutus ja efektiivsus püsisid kõikide tsükli vältel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Akynzeoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta tugevalt emetogeense tsisplatiinipõhise ja mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoteraapiaga seotud ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamisel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Netupitant

Netupitandi absoluutse biosaadavuse andmed inimeste kohta puuduvad; kahest intravenoosse netupitandiga läbi viidud uuringust pärinevate andmete põhjal on biosaadavus inimestel hinnanguliselt suurem kui 60%.

Suukaudse üksikannuse uuringutes oli netupitant plasmas mõõdetav annustamisest 15 minuti kuni 3 tunni möödumisel. Plasmakontsentratsioonid läbisid esimese järgu imendumisprotsessi ja C_{max} saavutati ligikaudu 5 tunniga. C_{max} ja AUC parameetrid tõusid supraproportsionaalselt annuste juures, mis jäid vahemikku 10 mg kuni 300 mg.

82 terve uuringus osaleja puhul, kes said 300 mg netupitanti suukaudse üksikannusena, oli netupitandi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (keskmine $\pm$ standardhälve), keskmine aeg maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli 5,25 tundi ja AUC oli $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml.

Koondanalüüsis oli naiste netupitandi ekspositsioon meestega võrreldes kõrgem; C_{max} oli 1,31 korda suurem, AUC oli 1,02 korda suurem ja poolväärtusaeg 1,36 korda suurem.

Netupitandi $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} olid pärast suure rasvasisaldusega einet vastavalt 1,1 ja 1,2 korda suuremad.

Palonosetroon

Pärast suukaudset manustamist imendub palonosetroon hästi ja selle absoluutne biosaadavus on kuni 97%. Pärast suukaudseid üksikannuseid puhverlahusega olid keskmised maksimaalsed palonosetrooni kontsentratsioonid (C_{max}) ning kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) tervetel uuringus osalejatel annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 3,0 kuni 80 mikrogrammi/kg.

36 terve mees- ja naissoost uuringus osaleja puhul, kes said 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannusena, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (keskmine $\pm$ standardhälve) ja aeg maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli $5,1 \pm 1,7$ tundi. Naissoost uuringus osalejatel ($n = 18$) oli keskmine AUC 35% kõrgem ja keskmine C_{max} oli 26% kõrgem kui meessoost uuringus osalejatel ($n = 18$). 12 vähiga patsiendil, kes said 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannuse üks tund enne kemoterapiat, oli C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml ja T_{max} oli $5,1 \pm 5,9$ tundi. AUC oli vähiga patsientidel tervetest uuringus osalejatest 30% kõrgem. Suure rasvasisaldusega eine ei mõjutanud suukaudse palonosetrooni maksimaalset plasmakontsentratsiooni ega kõveraallust pindala.

Jaotumine

Netupitant

Pärast 300 mg suukaudse üksikannuse manustamist vähiga patsientidele iseloomustas netupitanti kahe kompartmendiga mudel, hinnanguline mediaanne süsteemne kliirens oli 20,5 l/h ja jaotusruumala keskses kompartmendis oli suur (486 l). Inimese plasmavalkude seondumine netupitandi ning selle kahe peamise metaboliidiga M1 ja M3 on $> 99\%$ kontsentratsioonide vahemikus 10 ng/ml kuni 1500 ng/ml. Kolmas oluline metaboliit M2 seondub $> 97\%$ ulatuses plasmavalkudega.

Palonosetroon

Palonosetrooni jaotusruumala on ligikaudu $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroonist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Netupitant

Netupitandi 30 mg ja suuremate suukaudsete annuste korral on inimplasmas tuvastatud kolm metaboliiti (desmetüüli derivaat M1; N-oksiidi derivaat M2; OH-metüüli derivaat M3). Metabolismi *in vitro* uuringud on viidanud CYP3A4 ning vähemal määral CYP2D6 ja CYP2C9 osalemisele netupitandi metabolismis. Pärast 300 mg netupitandi suukaudse üksikannuse manustamist varieerus keskmine netupitandi/plasma radioaktiivsussuhe 96 tunni jooksul pärast annust vahemikus 0,13 kuni 0,49. Suhe oli ajast sõltuv ja väärtused langesid järk-järgult annusest 24 tunni möödumisel, mis osutab netupitandi kiirele metaboliseerumisele. Keskmine C_{max} oli ligikaudu M1, M2 ja M3 korral vastavalt 11%, 47% ja 16% lähteainest; M2 kõveraalluse pindala oli lähteaine suhtes väikseim (14%) ning M1 ja M3 kõveraalluse pindala oli vastavalt ligikaudu 29% ja 33% lähteaine omast. Farmakodünaamilises loomudelisel tõestati metaboliitide M1, M2 ja M3 farmakoloogilist aktiivsust, seejuures M3 oli kõige aktiivsem ja M2 kõige vähem aktiivne.

Palonosetroon

Palonosetroon eritub mitut teed pidi ning ligikaudu 50% metaboliseeritakse kahe peamise metaboliidi moodustumisega: N-oksiid-palonosetroon ja 6-S-hüdroksü-palonosetroon. Mõlema metaboliidi 5-HT₃ retseptori antagonisti aktiivsus moodustab palonosetrooni aktiivsusest vähem kui 1%. Metabolismi *in vitro* uuringud on viidanud CYP2D6 ning vähemal määral CYP3A4 ja CYP1A2 osalemisele palonosetrooni metabolismis. Kliinilistes farmakokineetilistes parameetrites ei olnud CYP2D6 substraatide väheste ja ulatuslike metaboliseerijate vahel siiski olulisi erinevusi.

Eritumine

Netupitant

Pärast Akynzeo üksikannuse manustamist eritub netupitant organismist multieksponentsiaalselt ja eritumise keskmine poolväärtusaeg on vähiga patsientidel 88 tundi. Renaalne kliirens ei ole netupitandiga seotud ainete jaoks oluline eritumistee. Uriiniga muutumatul kujul eritatud netupitandi suukaudse annuse keskmine fraktsioon on vähem kui 1%; radioaktiivsest annusest kokku 3,95% ja 70,7% oli vastavalt määratav uriinis ja väljaheidetes. Ligikaudu pool suukaudselt [¹⁴C]-netupitandina manustatud radioaktiivsusest oli uriinis ja väljaheidetes määratav 120 tunni jooksul pärast annustamist. Eritumine kummagi tee kaudu on hinnanguliselt lõppenud 29.–30. päeval pärast annustamist.

Palonosetroon

Pärast 0,75 mg [¹⁴C]-palonosetrooni suukaudse üksikannuse manustamist kuuele tervele uuringus osalejale eritus 85% kuni 93% kogu radioaktiivsusest uriiniga ja 5% kuni 8% väljaheidetega. Uriiniga muutumatul kujul eritatud palonosetroon moodustas manustatud annusest ligikaudu 40%. Tervetele uuringus osalejatele antud palonosetrooni 0,5 mg kapslite korral oli palonosetrooni terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 37 ± 12 tundi (keskmine $\pm$ standardhälve) ja vähiga patsientidel oli $t_{1/2}$ 48 ± 19 tundi. Pärast intravenoosse palonosetrooni ligikaudu 0,75 mg üksikannust oli palonosetrooni kogu keha kliirens tervetel uuringus osalejatel 160 ± 35 ml/h/kg (keskmine $\pm$ standardhälve) ja renaalne kliirens oli $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Eirirühmad

Maksakahjustus

Netupitant

Netupitandi maksimaalne kontsentratsioon ja koguekspositsioon olid kerge ($n = 8$), mõõduka ($n = 8$) ja raske ($n = 2$) maksakahjustusega uuringus osalejatel tervete uuringus osalejatega võrreldes suuremad, kuigi nii maksakahjustusega kui ka tervete uuringus osalejate vahel esines selget individuaalset varieerumist. Netupitandi ekspositsioon (C_{max} , AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$) oli kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 11%, 28% ja 19% kõrgem ning mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 70%, 88% ja 143% kõrgem kui tervetel uuringus osalejatel. Seega ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel annuse korrigeerimine vajalik. Andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor ≥ 9) patsientide kohta on piiratud.

Palonosetroon

Maksakahjustus ei mõjuta märkimisväärselt tervete uuringus osalejatega võrreldes palonosetrooni kogu keha kliirensit. Kuigi palonosetrooni terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ja keskmine süsteemne ekspositsioon on raske maksakahjustusega patsientidel suurem, ei ole annuse vähendamine vajalik.

Neerukahjustus

Netupitant

Spetsiaalseid uuringuid netupitandi hindamiseks neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist analüüsivas uuringus eritus vähem kui 5% kõigist netupitandiga seotud ainetest uriiniga ning vähem kui 1% netupitandi annusest eritus muutumatul kujul uriiniga, mistõttu on netupitandi või metaboliitide võimalik akumulatsioon pärast üksikannust ebaoluline. Populatsiooni farmakokineetika uuring näitas, et netupitandi farmakokineetiliste parameetrite ja neerukahjustuse markerite vahel puudub korrelatsioon.

Palonosetroon

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid märkimisväärselt. Intravenoosse palonosetrooni süsteemne koguekspositsioon suurenes raske neerukahjustusega patsientidel tervete uuringus osalejatega võrreldes ligikaudu 28%. Populatsiooni farmakokineetika uuringus oli alanenud kreatiini kliirensiga (CL_{CR}) patsientidel alanenud ka palonosetrooni kliirens, kuid selle vähenemisega ei kaasne olulist muutust palonosetrooni ekspositsioonis.

Seega ei ole neerukahjustusega patsientidele manustamisel Akynzeo annuse korrigeerimine vajalik.

Netupitanti ega palonosetrooni ei ole hinnatud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Palonoseteroon

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid maksimaalsest inimekspositsioonist piisaval määral suurema ekspositsiooni juures, mis osutab väheoleolulisele kliinilisele kasutamisele. Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonoseteroon võib üksnes väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaid ionikanaleid ning pikendada toimepotentsiaali kestust. Pärast ühekuulist suukaudset manustamisega korduvtoksilisuse uuringut seostati rottidel palonoseterooniga seemnejuhade epiteeli degeneratsiooniga. Loomkatsetes ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimist käsitlevad loomkatsetest pärinevad andmed on piiratud (vt lõik 4.6). Palonoseteroon ei ole mutageenne. Palonosetroomi manustamine suurtes annustes (iga annus põhjustas ekspositsiooni, mis on inimeste terapeutilisest ekspositsioonist vähemalt 15 korda suurem) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete kasvajate (kilpnäärme, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste säs) ja nahakasvajate esinemissagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Täielik ülevaade aluseks olevatest mehhanismidest puudub, kuid kuna kasutati suuri annuseid ja ravim on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei peeta neid leide kliinilise kasutamise seisukohalt asjakohasteks.

Netupitant ja kombinatsioon palonosetroomiga

Farmakoloogilise ohutuse ning ühekordse ja korduvtoksilisuse mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis osutab väheoleolulisele kliinilisele kasutamisele. Pärast korduvat manustamist rottidele ja koertele on netupitandi manustamisel täheldatud fosfolipidoosi (vahtjaid makrofaage). Toime oli pöörduv või pärast taastumisperioodi osaliselt pöörduv. Nende leidude olulisus inimestel ei ole teada.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et netupitant ja selle metaboliidid ning kombinatsioon palonosetroomiga võivad üksnes väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaid ionikanaleid ning pikendada toimepotentsiaali kestust. Loomadega läbi viidud reproduktiivsusuuringud ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Kui netupitanti manustati organogeneesi perioodil iga päev küülikutele ööpäevases annuses 10 mg/kg või rohkem, täheldati loodetel jäsemete ja käppade asendiliste kõrvalekallete, rinnaluude kokkukasvamise ja lisakopsusagara puudumise suuremat esinemissagedust. Annuse kindlaksmääramise pilootuuringus küülikutega täheldati rühmas, kellele manustati 30 mg/kg ööpäevas, neljal lootel ühes pesakonnas suulaelõhet, mikroftalmiat ja afaakiat. Nende leidude olulisus inimestel ei ole teada. Netupitandiga läbi viidud loomkatsetest ei ole saadaval platsentaarbarjääri läbimist ja imetamist käsitlevaid andmeid. Netupitant ei ole mutageenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõvakapsli sisu

Netupitandi tabletid

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Sahharooslauriinhappe estrid

Povidoon K-30

Naatriumkroskarmelloos

Hüdreeritud kolloidne ränidioksiid

Naatriumstearüülfumaraat

Magneesiumstearaat

Palonosetrooni pehmekapslid

Pehmekapsli sisu

Glütseroolmonokaprülökapaat (I tüüpi)
Glütserool
Polüglütserüüloleaat
Puhastatud vesi
Butüülhüdrosüanisoool (E320)

Pehmekapsli kest

Želatiin
Glütserool
Sorbitool (E420)
1,4-sorbitaan
Titaandioksiid (E171)

Kõvakapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellaki glasuur (osaliselt esterdatud)
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/alu blister.

Pakendis on üks kõvakapsel või 4 x 1 kõvakapslit perforeeritud üksikannuselistes blistrites.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. mai 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. Jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti (fosnetupitantkloriidi vesinikkloriidina), mis vastab 197,5 mg netupitandile, ja 0,25 mg palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 4,7 mg fosnetupitanti, mis vastab 3,95 mg netupitandile, ning 0,005 mg palonosetrooni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab ligikaudu 24,8 mg naatriumi.

Pärast lahustamist ja lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab lõplik lahus ligikaudu 202 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjas amorfne pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akynzeo on näidustatud täiskasvanutele:

- ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamiseks tugevalt emetogeense tsisplatiinipõhise vähivastase kemoteraapia korral;
- ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamiseks mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoteraapia korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 235 mg/0,25 mg (ühe pulbriviaali sisu pärast lahustamist ja lahjendamist), mis manustatakse infusioonina 30 minuti jooksul, alustades ligikaudu 30 minutit enne kemoteraapia iga tsükli algust (vt lõik 6.6).

Ravimi täieliku manustamise tagamiseks tuleb loputada infusiooni lõpus infusiooniliini sama kandjalahusega.

Suukaudse deksametasooni soovitatavat annust tuleb netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooniga koos manustamisel vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.5 ja kliiniliste uuringute annustamisskeemi lõigus 5.1).

Eirirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Toimeainete pika poolväärtusaja tõttu ja arvestades piiratud kogemusi selle populatsiooniga, tuleb ettevaatlik olla selle ravimi kasutamisel üle 75-aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Netupitant eritub neerude kaudu ebaolulisel määral. Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid märkimisväärselt. Intravenoosse palonosetrooni süsteemne kogekspositsioon suurenes raske neerukahjustusega patsientidel ligikaudu 28% võrreldes tervete uuringus osalejatega. Palonosetrooni või netupitandi farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ja andmed netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooni efektiivsuse või ohutuse kohta nendel patsientidel puuduvad. Seetõttu tuleb kasutamist nendel patsientidel vältida.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...8) patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor ≥ 9) patsientide kohta on piiratud. Kuna kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel võib seostuda netupitandi ekspositsiooni suurenemisega, tuleb seda ravimit kasutada nendel patsientidel ettevaatusega (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Akynzeo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuust kuni alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Seda ravimit tuleb manustada intravenoosselt. Intravenoosne manustamine toimub eelistatavalt pideva intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhukinnisus

Kuna palonosetroon võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või subakuutse soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida (vt lõik 4.8).

Serotoniinisündroom

5-HT₃ antagonistide monoteeraapia korral või kasutamisel kombinatsioonis teiste serotonergiliste ravimitega (muu hulgas selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid) on teatatud serotoniinisündroomist. Soovitav on patsiente serotoniinisündroomi taoliste sümptomite suhtes asjakohaselt jälgida (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Mees- ja naissoost tervete täiskasvanud vabatahtlikega viidi läbi elektrokardiograafiline uuring, milles uuringus osalejatele manustati kas 200 mg või 600 mg suukaudset netupitanti kombinatsioonis vastavalt 0,5 mg või 1,5 mg suukaudse palonosetrooniga. Uuringuga tõestati, et kliiniliselt oluline toime elektrokardiogrammi parameetritele puudus: platseebo ja algtasemega korrigeeritud QTc-intervalli suurim punkthinnang oli 7,0 ms (ühepoolne ülemine 95% usalduspiir 8,8 ms), mis mõõdeti terapeutilistest suuremate annuste (600 mg netupitandi ja 1,5 mg palonosetrooni) manustamisest 16 tunni möödumisel. Platseebo ja algtasemega korrigeeritud QTc-intervalli punkthinnangu ülemine 95% usalduspiir jäi kahel päeval pärast uuringuravimi manustamist igal ajal konstantselt 10 ms vahemikku.

Kuna netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsioon sisaldab 5-HT₃ retseptori antagonisti, tuleb olla ettevaatlik samaaegsel kasutamisel QT-intervalli pikendavate ravimitega ning manustamisel pikenenud QT-intervalliga või QT-intervalli pikenemise soodumusega patsientidele. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kelle haiguslugu või pereanamnees sisaldab QT-intervalli pikenemist, elektrolüütide häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid ja juhtehäireid, ning patsientide korral, kes võtavad arütmiavastaseid ravimeid või teisi ravimeid, mis põhjustavad QT-intervalli pikenemist või elektrolüütide häireid. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia peavad enne ravimi manustamist olema välja ravitud.

Seda ravimit ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks kemoterapiajärgsetel päevadel, kui ennetamine ei ole seotud mõne teise kemoterapia seansiga.

Ravimit ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ravimiseks pärast kemoterapiat.

Ettevaatlik tuleb olla raske maksakahjustusega patsientidega, sest andmed nende patsientide kohta on piiratud.

Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt suukaudselt manustatavaid toimeaineid, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline vahemik (vt lõik 4.5).

Kemoterapeutikumid, mis on CYP3A4 substraadid

Netupitant on CYP3A4 mõõdukas inhibiitor ja võib suurendada selliste kemoterapeutikumide ekspositsiooni, mis on CYP3A4 substraadid (näiteks dotsetakseel; vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb patsiente jälgida selliste kemoterapeutikumide suurema toksilisuse suhtes, mis on CYP3A4 substraadid (muu hulgas irinotekaan). Lisaks võib netupitant mõjutada nende kemoterapeutikumide efektiivsust, mille aktiveerimiseks on vajalik CYP3A4 metabolism.

Abiained

Ravim sisaldab ligikaudu 24,8 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,24%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pärast lahustamist ja lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab lõplik lahus ligikaudu 202 mg naatriumi, mis on võrdne 10,1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Intravenoosel manustamisel muundub fosnetupitant kiiresti netupitandiks. Pärast intravenoosse fosnetupitandi manustamist võivad tekkida koostoimed ravimitega, mille toimeainetel esineb koostoimeid suukaudse netupitandiga. Järgmine teave on saadud suukaudse netupitandi ja intravenoosse fosnetupitandiga tehtud uuringutest.

Inimestel eritub netupitant peamiselt hepaatilise metabolismi teel, mida vahendab CYP3A4, ning vähesel määral neerude kaudu. Netupitant annuses 300 mg on inimestel CYP3A4 substraat ja mõõdukas inhibiitor. Palonosetroon eritub organismist nii neerude kui ka ainevahetusradade kaudu ning viimast vahendavad mitmesugused CYP ensüümid. Palonosetrooni metaboliseerib peamiselt CYP2D6 ning vähest mõju omavad CYP3A4 ja CYP1A2 isoensüümid. *In vitro* uuringute põhjal ei inhibeeri ega indutseeri palonosetroon kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures tsütokroomi P450 isoensüümi.

Suukaudse netupitandi ja suukaudse palonosetrooni koostoime

Suukaudse netupitandi ja suukaudse palonosetrooni vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud.

Koostoime CYP3A4 substraatidega

Deksametasoon

300 mg netupitandi suukaudse üksikannuse või 235 mg fosnetupitandi ühekordse intravenoosse annuse manustamine koos deksametasooniga (20 mg 1. päeval ning seejärel 8 mg kaks korda ööpäevas 2. päevast kuni 4. päevani) suurendas deksametasooni ekspositsiooni manustamisajast ja annusest sõltuvalt märkimisväärselt. 300 mg netupitandi või 235 mg fosnetupitandiga koos manustamisel oli deksametasooni $AUC_{84-\infty}$ (4. päeval) 2,4 korda suurem. Netupitandi farmakokineetiline profiil deksametasooniga kombinatsioonis manustamisel ei muutunud. Sellest tulenevalt peab suukaudse deksametasooni annust netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooniga koos manustamisel vähendama ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.2).

Kemoterapeutikumid (dotsetakseel, etoposiid, tsüklofosfamiid)

Dotsetakseeli ja etoposiidi ekspositsioon suurenes netupitandi/palonosetrooni kapslitega koos manustamisel vastavalt 37% ja 21%. Pärast netupitandiga koos manustamist ei ole tsüklofosfamiidi puhul täheldatud püsivaid koostoimeid.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Koos 60 µg etüüülöstradiooli ja 300 µg levonorgestreeli suukaudse üksikannusega manustatud suukaudselt manustatud netupitandi/palonosetrooni kapslid ei mõjutanud etüüülöstradiooli kõveraalt pindala olulisel määral ja suurendas levonorgestreeli kõveraalt pindala 1,4 korda; kliiniline toime hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsusele ei ole tõenäoline. Olulisi muutusi netupitandi ja palonosetrooni farmakokineetikas ei täheldatud.

Erütromütsiin ja midasolaam

Erütromütsiini ja midasolaami ekspositsioon suurenes suukaudselt manustatava netupitandiga koos manustamisel vastavalt ligikaudu 1,3 ja 2,4 korda. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt oluliseks. Samaaegne manustamine midasolaami või erütromütsiiniga ei mõjutanud netupitandi farmakokineetilist profiili. Tähelepanu tuleb pöörata midasolaami või teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate bensodiasepiinide (alprasolaami, triasolaami) suurenenud plasmakontsentratsioonide võimalikule mõjule nende toimeainete netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooniga koos manustamisel.

Serotonergilised ravimid (näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid)

Teatatud on 5-HT₃ antagonistide ja teiste serotonergiliste ravimitega (muu hulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, nagu fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam või esitsitalopraam, ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega, nagu venlafaksiin või duloksetiin) samaaegsele kasutamisele järgnenud serotoniinisündroomist (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju Akynzeo farmakokineetikale

Netupitanti metaboliseerib peamiselt CYP3A4; seetõttu võib manustamine koos CYP3A4 aktiivsust inhibeerivate või indutseerivate ravimitega mõjutada netupitandi plasmakontsentratsioone. Seetõttu tuleb ettevaatlik olla samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool) ja vältida samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin). Peale selle tuleb olla ettevaatlik selle ravimi kasutamisel patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudselt manustatavaid kitsa terapeutilise vahemikuga toimeaineid, mida metaboliseerib põhiliselt CYP3A4, näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, diergotamiin, ergotamiin, fentanüül ja kinidiin.

Ketokonasooli või rifampitsiini mõju

CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel koos suukaudselt manustatava netupitandi/palonosetrooni kapslitega suurenes netupitandi AUC 1,8 korda ja C_{max} 1,3 korda võrrelduna üksnes Akynzeo manustamisega. Ketokonasooliga koos manustamine ei mõjutanud palonosetrooni farmakokineetikat.

CYP3A4 indutseerija rifampitsiini manustamisel ainult koos suukaudselt manustatava Akynzeoga vähenes netupitandi AUC 5,2 korda ja C_{max} 2,6 korda. Rifampitsiiniga koos manustamine ei mõjutanud palonosetrooni farmakokineetikat. Seetõttu tuleb ettevaatlik olla samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool) ja vältida samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin).

Muud koostoimed

Fosnetupitandi/palonosetrooni infusioonilahuse kontsentraadi pulbri koostoime ravimitega, mis on P-gp substraadid, on ebatõenäoline. Netupitant ei ole P-gp substraat. Kui netupitanti manustati digoksiini 12-päevase raviskeemi 8. päeval, ei täheldatud muutusi digoksiini farmakokineetikas. On ebatõenäoline, et fosnetupitant, netupitant ja selle metaboliidid inhibeerivad väljavoolu transporterit BCRP, ning kui see toimub, on selle kliiniline olulisus minimaalne.

In vitro andmete kohaselt inhibeerib fosnetupitant UGT2B7/UGT2B15 ja netupitant UGT2B7-t, kuid kliinilises uuringus ei ole selle toime suurust kindlaks määratud. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik netupitandi ja fosnetupitandi kasutamisel koos mõne selle ensüümi suukaudse substraadiga (nt zidovudiin, valproehape, morfiin).

In vitro andmete kohaselt inhibeerib netupitant transporterit BCRP väljavoolu. Selle toime kliinilist asjakohasust ei ole kindlaks määratud.

In vitro andmete kohaselt on netupitant P-gp inhibiitor. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus netupitant digoksiini kui P-gp substraadi kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid suurendas oluliselt selle C_{max} -i, 1,09 korda [90% usaldusvahemik 0,9...1,31]. Ei saa välistada, et selle mõju on veelgi märgatavam ja seega kliiniliselt oluline vähiga patsientidele, eriti kui neil on neerufunktsiooni häireid. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik netupitandi kasutamisel koos digoksiini või teiste P-gp substraatidega, näiteks dabigatraani või kolhitsiiniga.

Farmakodünaamilised koostoimed

Akynzeo sisaldab 5-HT₃ retseptori antagonistiga palonosetrooni, mis võib suurendada QT-intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik selle samaaegsel kasutamisel QT-intervalli pikendavate ravimitega, sealhulgas levofloksatsiini, amitriptülliini, alfusosiini, asitromütsiini ja arseentrioksiidiga (vt lõik 4.4).

Peale selle on soovitatav olla ettevaatlik fosnetupitandi/palonosetrooni samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis kutsuvad teadaolevalt esile hüpokaleemiat, näiteks ampitsilliin, albuterool, terbutaliin, furosemiid, tiasiidid, või bradükardiat, näiteks beetablokaatorid, verapamiil, diltiaseem, digitaalis ja arütmia ravimid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastaste vahendite kasutamine naistel

Fertiilses eas naised ei tohi fosnetupitandi/palonosetrooni infusioonilahuse kontsentradi pulbri kasutamise ajal olla rasedad või rasestuda. Enne ravi alustamist tuleb teha rasedustest kõikidele menopausieelses eas naistele. Fertiilses eas naised peavad selle ravimiga ravi ajal ning kuni üks kuu pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Fosnetupitant

Fosnetupitandi või netupitandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, muu hulgas teratogeenseid toimeid küülikutel ilma ohutusvaruta (vt lõik 5.3).

Palonosetroon

Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita palonosetrooni otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Akynzeo on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas palonosetroon või netupitant erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Akynzeod ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Imetamine tuleb katkestada ravi ajaks selle ravimiga ja kuni üks kuu pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Fosnetupitant

Toimet fertiilsusele ei ole loomkatsetes täheldatud.

Palonosetroon

Katsetes rottidega täheldati seemnetorukeste epiteeli degeneratsiooni (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Akynzeo mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna ravim võib põhjustada peapööritust, unisust või väsimust, tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid, kui tekivad sellised sümptomid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Akynzeo kasutamisel sageli teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (3,6%), kõhukinnisus (3,0%) ja väsimus (1,2%). Ükski nendest kõrvaltoimetest ei olnud tõsine.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed.

Sagedused on klassifitseeritud alljärgneva süsteemi kohaselt:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);
väga harv ($< 1/10\ 000$);
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside lõikes

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			Tsüstiit
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Neutropeenia	Leukopeenia
		Leukotsütoos	Lümfotsütoos
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Unetus	Äge psühhoos
			Meeleolumuutus
			Unehäire
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Pearinglus	Hüpoesteesia
			Unisus
<i>Silma kahjustused</i>			Konjunktiviit
			Hägune nägemine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Tinnitus
<i>Südame häired</i>		Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad	Arütmia
		Kardiomüopaatia	Teise astme atrioventrikulaarne blokaad
		Juhtehäire	Hisi kimbu vasaku sääre blokaad
		Tahhükardia	Hisi kimbu parema sääre blokaad
			Mitraalklapi puudulikkus
			Müokardi isheemia
			Ventrikulaarsed ekstrasüstolid
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpertensioon	Õhetus
			Hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Luksumine	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus	Kõhu paisumine	Suukuivus
		Kõhuvalu	Düsfaagia
		Kõhulahtisus	Röhitised
		Düspepsia	Hemorroidid
		Puhitus	Keelekatt
		Iiveldus	Oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Alopeetsia	Erüteem
		Urtikaaria	Sügelus
			Lööve
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Seljavalu
			Jäsemevalu

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus	Asteenia	Kuumatunne
			Mittekardiaalne valu rindkeres
			Preparaadi ebatavaline maitse
<i>Uuringud</i>		Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Vere bilirubiinisalduse suurenemine
		Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
		Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Vere kreatiini fosfokinaasi MB sisalduse suurenemine
		Elektrokardiogram mil pikenenud QT-intervall	Vere kusi happesalduse suurenemine
			Elektrokardiogrammi ST-segmendi depressioon
			Elektrokardiogrammi ST-T-segmendi kõrvalekalle
			Vere müoglobiinisisalduse tõus
			Neutrofiilide arvu suurenemine
			Troponiinisalduse tõus

Turuletulekujärgsete andmete kohaselt on kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane kliinilistes uuringutes täheldatud profiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Netupitant

Netupitandile kui fikseeritud kombinatsiooni uuele komponendile ei omistatud mingeid kõrvaltoimeid.

Palonosetron

Seoses 0,75 mg palonosetroni manustamisega on teatatud roojamassi peetusega kõhukinnisuse juhtudest, mille korral oli vajalik haiglaravi.

Lisaks esines suukaudse palonosetroni kasutamisel kõrvaltoimetena silma turset, düspnoed ja müalgia, kuid netupitandi ja palonosetronvesinikkloriidi kombinatsiooni väljatöötamise ajal neid ei täheldatud. Kõiki neid kõrvaltoimeid esines aeg-ajalt.

Intravenoosse palonosetroni turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud väga harvadest anafülaksia, anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide ja šoki juhtudest. Nähtudeks võivad olla nõgestõbi, sügelus, angioödem, madal vererõhk, pitsitustunne kõris, pitsitustunne rinnus, hingeldus, teadvuse kaotus.

Ainult palonosetroni kasutamisel on esinenud serotoniinisündroomi juhtumeid. Selle nähud võivad olla treemor, agiteeritus, higistamine, müokloonilised liigutused, hüpertoonia ja palavik.

Akynzeo 235 mg / 0,25 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri ohutusprofiil oli sarnane Akynzeo 300 mg / 0,5 mg kõvakapslitel täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemuste põhjal tervete uuringus osalejatega, kes võtsid 600 mg suukaudset netupitanti koos 1,50 mg palonosetroomiga, on üleannustamise potentsiaalsed ägedad sümptomid peavalu, pearinglus, kõhukinnisus, ärevus, südamepekslemine, eufooriline meeleolu ja säärevalu. Üleannustamise korral tuleb ravimi kasutamine katkestada, patsient peab saama üldist toetavat ravi ja teda tuleb jälgida. Netupitandi ja palonosetroomi antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimiga esile kutsutud oksendamine efektiivne olla. Dialüüsi uuringuid ei ole läbi viidud. Palonosetroomi ja netupitandi suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT₃) antagonistid; ATC-kood: A04AA55

Toimemehhanism

Netupitant on inimese substantis P / neurokiniin 1 (NK₁) retseptorite selektiivne antagonist.

Fosnetupitant on netupitandi eelravim, mis muundub intravenoosel manustamisel kiiresti netupitandiks (vt lõik 5.2).

Palonosetroom on 5-HT₃ retseptori antagonist, millel on kõrge sidumisafiinsus selle retseptori suhtes ning vähene või puuduv afiinsus teiste retseptorite suhtes. Kemoterapeutikumid põhjustavad iiveldust ja oksendamist, sest nad stimuleerivad serotoniini vabastamist peensoole enterokromafiinsetest rakkudest. Seejärel aktiveerib serotoniin uitnärvil aferentsetel kiududel asuvad 5-HT₃ retseptorid, mis kutsuvad esile okserefleksi.

Hilist oksendamist on seostatud tahhükiniinide rühma kuuluvate ning üldiselt kesknärvisüsteemis ja perifeerses närvisüsteemis asuvate neurokiniin 1 (NK₁) retseptoritega, mida aktiveerib substantis P. Nagu on näidatud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, pärsib netupitant substantis P vahendatud reaktsioone.

Näidati, et netupitant läbib hematoentsefaalse barjääri ning 6, 24, 48, 72 ja 96 tundi pärast 300 mg netupitandi manustamist oli NK₁ retseptori hõive striatumis vastavalt 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% ja 76,0%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes eraldiseisvas olulise tähtsusega uuringus on tõestatud, et Akynzeo suukaudne manustamine kombinatsioonis deksametasooniga aitab ennetada tugevalt või mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoteraapiaga seotud ägedat ja hilist iiveldust ning oksendamist.

Tugevalt emetogeense kemoteraapia uuring

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmaga, kahepoolse pimemenetlusega, kontrolliga kliinilises uuringus, milles osales 694 patsienti, võrreldi suukaudse palonosetroomiga kombineeritud suukaudse netupitandi üksikannuste efektiivsust ja ohutust palonosetroomi suukaudse üksikannusega tsisplatiinipõhisele kemoteraapia skeemile määratud vähiga patsientidel (annuse mediaan = 75 mg/m²). Akynzeo efektiivsust hinnati 135 patsiendil, kes said suukaudse üksikannuse (300 mg netupitanti ja

0,5 mg palonosetrooni), ning 136 patsiendil, kes said üksnes suukaudset palonosetrooni annuses 0,5 mg.

Akynzeo ja palonosetrooni 0,5 mg annuse rühmade raviskeemid on toodud alljärgnevas tabelis 2.

Tabel 2. Suukaudne antiemeetiline raviskeem – tugevalt emetogeense kemoteraapia uuring

Raviskeem	1. päev	2. kuni 4. päev
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni) 12 mg deksametasooni	8 mg deksametasooni üks kord ööpäevas
Palonosetroon	0,5 mg palonosetrooni 20 mg deksametasooni	8 mg deksametasooni kaks korda ööpäevas

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse esinemissagedus (määratletud oksendamiseepisoodide puudumise ja päästeravimi mittevajamisena) 120 tunni jooksul (kogufaas) alates tugevalt emetogeense kemoteraapia manustamise algusest.

Selle uuringu põhitulemuste kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis 3.

Tabel 3. Ravivastusega tsisplatiinipõhist kemoteraapiat saavate patsientide osakaal ravirühmade ja faaside lõikes

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 136 %	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja			
Täielik ravivastus			
Kogufaas [§]	89,6	76,5	0,004
Olulisemad teised tulemusnäitajad			
Täielik ravivastus			
Äge faas [‡]	98,5	89,7	0,007
Hiline faas [†]	90,4	80,1	0,018
Oksendamise puudumine			
Äge faas	98,5	89,7	0,007
Hiline faas	91,9	80,1	0,006
Kogufaas	91,1	76,5	0,001
Märkimisväärse iivelduse puudumine			
Äge faas	98,5	93,4	0,050
Hiline faas	90,4	80,9	0,004
Kogufaas	89,6	79,4	0,021

[‡]Äge faas: 0 kuni 24 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

[†]Hiline faas: 25 kuni 120 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

[§]Kogufaas: 0 kuni 120 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

Mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuring

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmaga, kahepoolse pimemenetlusega, võrdlusravimiga kontrollitud paremusuuringus võrreldi Akynzeo suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannusega vähiga patsientidel, kes pidid plaaniliselt saada pahaloomulise soliidtuumori raviskeemi esimeses tsüklis antratsükliini ja tsüklofosfamiidi. Uuringu ajal peeti antratsükliini ja tsüklofosfamiidi sisaldavaid kemoteraapia raviskeeme mõõdukalt emetogeenseteks. Viimaste uuendatud suuniste kohaselt on need raviskeemid tugevalt emetogeensed. Kõik patsiendid said suukaudse üksikannuse deksametasooni.

Tabel 4. Suukaudne antiemeetiline raviskeem – mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuring

Raviskeem	1. päev	2. kuni 3. päev
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni) 12 mg deksametasooni	Ilma antiemeetilise ravita
Palonosetroon	0,5 mg palonosetrooni 20 mg deksametasooni	Ilma antiemeetilise ravita

Pärast 1. tsükli lõppu anti patsientidele võimalus osaleda mitmetsüklilises jätkuosas, milles kasutati 1. tsüklis määratud ravi. Ühegi patsiendi jaoks ei olnud korratavate järjestikuste tsüklite piirarv eelnevalt määratud. Uuringuravimit said kokku 1450 patsienti (Akynzeo n = 725; palonosetroon n = 725). Nendest patsientidest lõpetas 1. tsükli 1438 patsienti (98,8%) ja 1286 patsienti (88,4%) jätkas ravi mitmetsüklilises jätkuosas. Kokku läbis mitmetsüklilise jätkuosa 907 patsienti (62,3%) ja maksimaalne ravitsüklite arv oli kaheksa.

Kokku sai ravi tsüklofosfamiidiga 724 patsienti (99,9%). Kõik patsiendid said lisaks ravi kas doksorubitsiiniga (68,0%) või epirubitsiiniga (32,0%).

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse esinemissagedus hilises faasis, 25–120 tunni jooksul alates kemoteraapia manustamise algusest.

Selle uuringu põhitulemuste kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis 5.

Tabel 5. Ravivastusega antratsükliini ja tsüklofosfamiidi kemoteraapiat saavate patsientide osakaal ravirühmade ja faaside lõikes – 1. tsüklil

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 725 %	p-väärtus*
Esmane tulemusnäitaja			
Täielik ravivastus			
Hiline faas [†]	76,9	69,5	0,001
Olulisemad teised tulemusnäitajad			
Täielik ravivastus			
Äge faas [‡]	88,4	85,0	0,047
Kogufaas [§]	74,3	66,6	0,001
Oksendamise puudumine			
Äge faas	90,9	87,3	0,025
Hiline faas	81,8	75,6	0,004

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 725 %	p-väärtus*
Kogufaas	79,8	72,1	< 0,001
Märkimisväärse iivelduse puudumine			
Äge faas	87,3	87,9	Ebaoluline
Hiline faas	76,9	71,3	0,014
Kogufaas	74,6	69,1	0,020

* p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseeritud vanuserühma ja regiooni alusel.

‡ Äge faas: 0 kuni 24 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

† Hiline faas: 25 kuni 120 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

§ Kogufaas: 0 kuni 120 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

Patsiendid osalesid mitmetsüklilises jätkuosas kuni 7 kemoterapia edasise tsükli vältel. Akynzeo antiemeetiline toime püsis igas korratud tsüklis kõigi uuringus osalemist jätkavate patsientide puhul. Iivelduse ja oksendamise mõju patsientide igapäevaelule hinnati oksendamist käsitleva funktsionaalse eluindeksi (*Functional Living Index – Emesis, FLIE*) abil. Patsientide osakaal, kelle tulemused osutasid üldiselt igapäevaelule avalduva mõju puudumisele, oli Akynzeo rühmas (78,5%) 6,3% suurem (p-väärtus = 0,005) kui palonosetrooni rühmas (72,1%).

Tugevalt või mõõdukalt emetogeenset kemoterapiat saavate patsientidega läbi viidud mitmetsükliline ohutusuuring

Eraldi uuringus randomiseeriti kokku 413 patsienti, kes läbisid esmast ja korduvat keemiaravitsükli (sh ravi karboplatiini, tsisplatiini, oksaliplatiini ja doksorubiitsiini), kas Akynzeo rühma (n = 309) või aprepitandi ja palonosetrooni rühma (n = 104). Ohutus ja efektiivsus püsisid kõikide tsüklite vältel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Akynzeoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kemoterapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamisel pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Netupitant

Netupitandi absoluutse biosaadavuse andmed inimeste kohta puuduvad; kahest intravenoosse netupitandiga läbi viidud uuringust pärinevate andmete põhjal on biosaadavus inimestel hinnanguliselt suurem kui 60%.

Suukaudse üksikannuse uuringutes oli netupitant plasmas mõõdetav annustamisest 15 minuti kuni 3 tunni möödumisel. Plasmakontsentratsioonid läbisid esimese järgu imendumisprotsessi ja C_{max} saavutati ligikaudu 5 tunniga. C_{max} ja AUC parameetrid tõusid supraproportsionaalselt annuste juures, mis jäid vahemikku 10 mg kuni 300 mg.

82 terve uuringus osaleja puhul, kes said 300 mg netupitanti suukaudse üksikannusena, oli netupitandi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (keskmine $\pm$ standardhälve), keskmine aeg maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli 5,25 tundi ja AUC oli $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml.

Koondanalüüsis oli naiste netupitandi ekspositsioon meestega võrreldes kõrgem; C_{max} oli 1,31 korda suurem, AUC oli 1,02 korda suurem ja poolväärtusaeg 1,36 korda suurem.

Netupitandi $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} olid pärast suure rasvasisaldusega einet vastavalt 1,1 ja 1,2 korda suuremad.

Fosnetupitant

Pärast Akynzeo ühekordse annuse manustamist 30-minutilise infusioonina tervetele uuringus osalejatele ja vähiga patsientidele saavutati fosnetupitandil infusiooni lõpuks C_{max} lõpliku poolväärtusajaga vähem kui 1 tund. 30 minuti jooksul alates infusiooni lõpetamisest vähenes fosnetupitandi kontsentratsioon vähem kui 1%-ni C_{max} -ist. Netupitandi ja palonosetrooni farmakokineetilised parameetrid olid sarnased pärast Akynzeo 300 mg/0,5 mg kõvakapslite manustamist täheldatud parameetritega.

Tabel 6. Farmakokineetilised parameetrid (keskmine ja variatsioonikordaja) pärast Akynzeo infusioonilahuse kontsentradi pulbri ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele ja vähiga patsientidele

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetroon ²
C_{max} (ng/ml)	Terved vabatahtlikud	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patsiendid	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max} ¹ (h)	Terved vabatahtlikud	0,5 (0,25...0,5)	0,5 (0,5...0,4)	0,55
	Patsiendid	0,5 (0,5...0,6)	0,6 (0,5...4)	0,6 (0,5...6)
AUC (ng*h/ml)	Terved vabatahtlikud	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patsiendid	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	Terved vabatahtlikud	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patsiendid	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediaan (min-max); ² i.v. boolus tervetel vabatahtlikel

Fosnetupitandi C_{max} ja AUC olid patsientidel väiksemad kui tervetel uuringus osalejatel, kuigi netupitandi süsteemsed kontsentratsioonid olid võrreldavad.

Tervetel uuringus osalejatel suurenes fosnetupitandi süsteemne kontsentratsioon fosnetupitandi annuse suurenedes 17,6-lt 353 mg-ni annusega proportsionaalselt.

Palonosetroon

Pärast suukaudset manustamist imendub palonosetroon hästi ja selle absoluutne biosaadavus on kuni 97%. Pärast suukaudseid üksikannuseid puhverlahusega olid keskmised maksimaalsed palonosetrooni kontsentratsioonid (C_{max}) ning kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) tervetel uuringus osalejatel annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 3,0 kuni 80 mikrogrammi/kg. 36 terve mees- ja naissoost uuringus osaleja puhul, kes said 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannusena, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (keskmine $\pm$ standardhälve) ja aeg maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli $5,1 \pm 1,7$ tundi. Naissoost uuringus osalejatel ($n = 18$) oli keskmine AUC 35% kõrgem ja keskmine C_{max} oli 26% kõrgem kui meessoost uuringus osalejatel ($n = 18$). 12 vähiga patsiendil, kes said 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannuse üks tund enne kemoteraapiat, oli C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml ja T_{max} oli $5,1 \pm 5,9$ tundi. AUC oli vähiga patsientidel tervetest uuringus osalejatest 30% kõrgem. Suure rasvasisaldusega eine ei mõjutanud suukaudse palonosetrooni maksimaalset plasmakontsentratsiooni ega kõvera alust pindala.

Jaotumine

Netupitant

Pärast 300 mg suukaudse üksikannuse manustamist vähiga patsientidele iseloomustas netupitanti kahe kompartmendiga mudel, hinnanguline mediaanne süsteemne kliirens oli 20,5 l/h ja jaotusruumala keskses kompartmendis oli suur (486 l). Inimese plasmavalkude seondumine netupitandi ning selle kahe peamise metaboliidiga M1 ja M3 on > 99% kontsentratsioonide vahemikus 10 ng/ml kuni 1500 ng/ml. Kolmas oluline metaboliit M2 seondub > 97% ulatuses plasmavalkudega.

Fosnetupitant

Fosnetupitandi keskmine $\pm$ standardhälve jaotusruumala (Va) oli tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel vastavalt 124 ± 76 l ja 296 ± 535 l. Fosnetupitandi seundumine inimese plasmavalkudega oli 1 mikromooli korral 92% ja 10 mikromooli korral 95%. Vaba fraktsioon oli vahemikus 5 kuni 8%.

Palonoseteroon

Palonosetroomi jaotusruumala on ligikaudu $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroomist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Netupitant

Netupitandi 30 mg ja suuremate suukaudsete annuste korral on inimplasmas tuvastatud kolm metaboliiti (desmetüüli derivaat M1; N-oksiidi derivaat M2; OH-metüüli derivaat M3). Metabolismi *in vitro* uuringud on viidanud CYP3A4 ning vähemal määral CYP2D6 ja CYP2C9 osalemisele netupitandi metabolismis. Pärast 300 mg netupitandi suukaudse üksikannuse manustamist varieerus keskmine netupitandi/plasma radioaktiivsussuhe 96 tunni jooksul pärast annust vahemikus 0,13 kuni 0,49. Suhe oli ajast sõltuv ja väärtused langesid järk-järgult annusest 24 tunni möödumisel, mis osutab netupitandi kiirele metaboliseerumisele. Keskmine C_{max} oli ligikaudu M1, M2 ja M3 korral vastavalt 11%, 47% ja 16% lähteainest; M2 kõveraalline pindala oli lähteaine suhtes väikseim (14%) ning M1 ja M3 kõveraalline pindala oli vastavalt ligikaudu 29% ja 33% lähteaine omast. Farmakodünaamilises loomudelisel tõestati metaboliitide M1, M2 ja M3 farmakoloogilist aktiivsust, seejuures M3 oli kõige aktiivsem ja M2 kõige vähem aktiivne.

Fosnetupitant

Fosnetupitant muundub *in vivo* kiiresti metaboolse hüdrolüüsi toimetel netupitandiks. Patsientidel, kellele manustati intravenoosselt Akynzeo 235 mg / 0,25 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrit, oli netupitandi kontsentratsioon AUC suhte põhjal 17 korda suurem fosnetupitandi kontsentratsioonist. Netupitandi metaboliidid M1, M2 ja M3 moodustusid vabanenud netupitandist kiiresti. Patsientidel moodustasid metaboliitide M1, M2 ja M3 kontsentratsioonid AUC suhte põhjal 32%, 21% ja 28% netupitandi kontsentratsioonist. M1, M2 ja M3 mediaanne t_{max} oli vastavalt 12, 2 ja 12 tundi.

Palonoseteroon

Palonosetroom eritub mitut teed pidi ning ligikaudu 50% metaboliseeritakse kahe peamise metaboliidi moodustumisega: N-oksiid-palonosetroom ja 6-S-hüdroksü-palonosetroom. Mõlema metaboliidi 5-HT₃ retseptori antagonisti aktiivsus moodustab palonosetroomi aktiivsusest vähem kui 1%. Metabolismi *in vitro* uuringud on viidanud CYP2D6 ning vähemal määral CYP3A4 ja CYP1A2 osalemisele palonosetroomi metabolismis. Kliinilistes farmakokineetilistes parameetrites ei olnud CYP2D6 substraatide väheste ja ulatuslike metaboliseerijate vahel siiski olulisi erinevusi.

Eritumine

Netupitant

Pärast Akynzeo üksikannuse manustamist eritub netupitant organismist multieksponentsiaalselt ja eritumise keskmine poolväärtusaeg on vähiga patsientidel 88 tundi. Renaalne kliirens ei ole netupitandiga seotud ainete jaoks oluline eritumistee. Uriiniga muutumatul kujul eritatud netupitandi suukaudse annuse keskmine fraktsioon on vähem kui 1%; radioaktiivsest annusest kokku 3,95% ja 70,7% oli vastavalt määratav uriinis ja väljaheidetes. Ligikaudu pool suukaudselt [¹⁴C]-netupitandina manustatud radioaktiivsusest oli uriinis ja väljaheidetes määratav 120 tunni jooksul pärast annustamist. Eritumine kummagi tee kaudu on hinnanguliselt lõppenud 29. kuni 30. päeval pärast annustamist.

Fosnetupitant

Pärast Akynzeo 235 mg / 0,25 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri intravenoosset manustamist vähenesid fosnetupitandi plasmakontsentratsioonid bieksponentsiaalselt. 30 minuti möödumisel infusiooni lõpust oli fosnetupitandi keskmine plasmakontsentratsioon vähem kui 1% C_{max} -ist.

Palonosetroon

Pärast 0,75 mg [¹⁴C]-palonosetrooni suukaudse üksikannuse manustamist kuuele tervele uuringus osalejale eritus 85% kuni 93% kogu radioaktiivsusest uriiniga ja 5% kuni 8% väljaheidetega. Uriiniga muutumatul kujul eritatud palonosetroon moodustas manustatud annusest ligikaudu 40%. Tervetele uuringus osalejatele antud palonosetrooni 0,5 mg kapslite korral oli palonosetrooni terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 37 ± 12 tundi (keskmine $\pm$ standardhälve) ja vähiga patsientidel oli $t_{1/2}$ 48 ± 19 tundi. Pärast intravenoosse palonosetrooni ligikaudu 0,75 mg üksikannust oli palonosetrooni kogu keha kliirens tervetel uuringus osalejatel 160 ± 35 ml/h/kg (keskmine $\pm$ standardhälve) ja renaalne kliirens oli $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Eirühmad

Maksakahjustus

Netupitant

Netupitandi maksimaalne kontsentratsioon ja koguekspositsioon olid kerge ($n = 8$), mõõduka ($n = 8$) ja raske ($n = 2$) maksakahjustusega uuringus osalejatel tervete uuringus osalejatega võrreldes suuremad, kuigi nii maksakahjustusega kui ka tervete uuringus osalejate vahel esines selget individuaalset varieerumist. Netupitandi ekspositsioon (C_{max} , AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$) oli kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 11%, 28% ja 19% kõrgem ning mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 70%, 88% ja 143% kõrgem kui tervetel uuringus osalejatel. Seega ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel annuse korrigeerimine vajalik. Andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor ≥ 9) patsientide kohta on piiratud.

Palonosetroon

Maksakahjustus ei mõjuta märkimisväärselt tervete uuringus osalejatega võrreldes palonosetrooni kogu keha kliirensit. Kuigi palonosetrooni terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ja keskmine süsteemne ekspositsioon on raske maksakahjustusega patsientidel suurem, ei ole annuse vähendamine vajalik.

Neerukahjustus

Netupitant

Spetsiaalseid uuringuid netupitandi hindamiseks neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist analüüsivas uuringus eritus vähem kui 5% kõigist netupitandiga seotud ainetest uriiniga ning vähem kui 1% netupitandi annusest eritus muutumatul kujul uriiniga, mistõttu on netupitandi või metaboliitide võimalik akumulatsioon pärast üksikannust ebaoluline. Populatsiooni farmakokineetika uuring näitas, et netupitandi farmakokineetiliste parameetrite ja neerukahjustuse markerite vahel puudub korrelatsioon.

Palonosetroon

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid märkimisväärselt. Intravenoosse palonosetrooni süsteemne koguekspositsioon suurenes raske neerukahjustusega patsientidel tervete uuringus osalejatega võrreldes ligikaudu 28%. Populatsiooni farmakokineetika uuringus oli alanenud kreatiini kliirensiga (CL_{CR}) patsientidel alanenud ka palonosetrooni kliirens, kuid selle vähenemisega ei kaasne olulist muutust palonosetrooni ekspositsioonis.

Seega ei ole neerukahjustusega patsientidele manustamisel Akynzeo annuse korrigeerimine vajalik.

Netupitanti ega palonosetrooni ei ole hinnatud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Palonoseteroon

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid maksimaalsest inimekspositsioonist piisaval määral suurema ekspositsiooni juures, mis osutab vähesele olulisusele kliinilisel kasutamisel. Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonoseteroon võib üksnes väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaidioonikanaleid ning pikendada toimepotentsiaali kestust. Pärast ühekuulist suukaudse manustamisega korduvtoksilisuse uuringut seostati rottidel palonoseterooniga seemnejuhade epiteeli degeneratsiooniga. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimist käsitlevad loomkatsetest pärinevad andmed on piiratud (vt lõik 4.6). Palonoseteroon ei ole mutageenne. Palonosetroomi manustamine suurtes annustes (iga annus põhjustas ekspositsiooni, mis on inimeste terapeutilisest ekspositsioonist vähemalt 15 korda suurem) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete kasvajate (kilpnäärmes, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste säs) ja nahakasvajate esinemissagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Täielik ülevaade aluseks olevatest mehhanismidest puudub, kuid kuna kasutati suuri annuseid ja ravim on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei peeta neid leide kliinilise kasutamise seisukohalt asjakohasteks.

Netupitant ja kombinatsioon palonosetroomiga

Farmakoloogilise ohutuse ning ühekordse ja korduvtoksilisuse mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis osutab vähesele olulisusele kliinilisel kasutamisel. Pärast korduvat manustamist rottidele ja koertele on netupitandi manustamisel täheldatud fosfolipidoosi (vahtjaid makrofaage). Toime oli pöörduv või pärast taastumisperioodi osaliselt pöörduv. Nende leidude olulisus inimestel ei ole teada.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et netupitant ja selle metaboliidid ning kombinatsioon palonosetroomiga võivad üksnes väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaidioonikanaleid ning pikendada toimepotentsiaali kestust. Loomadega läbi viidud reproduktiivsusuuringud ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Kui netupitanti manustati organogeneesi perioodil iga päev küülikutele ööpäevases annuses 10 mg/kg või rohkem, täheldati loodetel jäsemete ja käppade asendiliste kõrvalekallete, rinnaluude kokkukasvamise ja lisakopsusagara puudumise suuremat esinemissagedust. Annuse kindlaksmääramise pilootuuringus küülikutega täheldati rühmas, kellele manustati 30 mg/kg ööpäevas, neljal lootel ühes pesakonnas suulaelõhet, mikroftalmiat ja afaakiat. Nende leidude olulisus inimestel ei ole teada. Netupitandiga läbi viidud loomkatsetest ei ole saadaval platsentaarbarjääri läbimist ja imetamist käsitlevaid andmeid. Netupitant ei ole mutageenne.

Fosnetupitant

Fosnetupitandi igapäevane intravenoosne manustamine rottidele (3 korda rohkem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) organogeneesi ajal põhjustas häbemeluu hilisemat luustumist. Kuni 13 mg/kg fosnetupitandi igapäevasel manustamisel rottidele (2 korda rohkem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) toimeid embrüo-loote arengule ei täheldatud. Fosnetupitandi vähesel süsteemse kontsentratsiooni tõttu tiinetel rottidel ei ole võimalik AUC põhjal fosnetupitandi kontsentratsiooni rottidel ja inimestel võrrelda. Fosnetupitandi igapäevasel intravenoosel manustamisel annuses 6 mg/kg ööpäevas ja suuremas annuses küülikutele (fosnetupitandi puhul 9 korda rohkem inimese AUC-st ja netupitandi puhul 0,4 korda suurem inimese AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) organogeneesi ajal täheldati resorbeerumiste suurenemist. Küülikutel annuste 3 mg/kg ööpäevas (fosnetupitandi puhul 5,4 korda suurem inimese AUC-st ja netupitandi puhul 0,4 korda suurem inimese AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) toimeid ei täheldatud. 39 mg/kg fosnetupitandi igapäevane intravenoosne manustamine

rottidele (3 korda suurem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) organogeneesi ajal laktatsiooni kaudu põhjustas järglastel küpsemisel väiksemat sünnikaalu ja füüsilise arengu aeglustumist (kõrvalihase eraldumine, silmade avanemine ja eesnaha eraldumine). Neid toimeid seostati toksilisuse tekkimisega emasloomal (kaaluübe vähenemine ja toidu tarbimine). Järglastel ega emasloomadel annuse 13 mg/kg ööpäevas (2 korda rohkem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) kasutamisel toimeid ei täheldatud.

Fosnetupitandi-palonosetrooni kombinatsioon

Intravenoosne ja intraarteriaalne manustamine küülikutele: kliinilistest nähtudest täheldati väga kergelt kuni kergelt punetust. Mikroskoobiga uurimisel muutusi ei täheldatud.

Paravenoosne manustamine (tahtmatu kliiniline manustamistee / väär manustamine) küülikutele: kliinilistest nähtudest täheldati väga kergelt kuni kergelt punetust ja väga kergelt turset. Mikroskoobiga uurimisel täheldati nahal kroonilist põletikku (kerge mõõdukani) ja epidermise hüperplaasiat (minimaalsest kergeni).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool

Dinaatriumedetaat (E386)

Naatriumhüdrosiid (E524) (pH kohandamiseks)

Vesinikkloriidhape (E507) (i.m. pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Akynzeo infusioonilahuse kontsentradi pulber ei ühildu kahevalentseid katioone (nt Ca^{2+} , Mg^{2+}) sisalduvate lahustega, kaasa arvatud Hartmanni lahus ja Ringeri laktaadilahus.

Akynzeo infusioonilahuse kontsentradi pulbrit ei tohi infundeerida samaaegselt või segatuna teiste intravenoossete ainete, lisandite või ravimitega, millega ühildumine ei ole tõestatud. Kui sama intravenoosset liini kasutatakse mitme ravimi järjestikuseks infundeerimiseks, tuleb liini enne ja pärast Akynzeo infusiooni loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Lahustatud ja lahjendatud lahust tuleb hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ravim tuleb lahjendada vahetult pärast lahustamist. Ravimi kasutusaegne keemiline, füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus pärast lahustamist ja lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuselised 50 ml klaasist viaalid 20 mm kummist punnkorgi ja 20 mm alumiiniumist sulguriga.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Akynzeo tuleb enne manustamist lahustada ja seejärel lahjendada.

Akynzeo valmistamine

1. samm	Süstige aseptiliselt viaali 20 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Lisage lahustit viaali kindlasti vastu viaali seina ja ärge sisestage joana, et mitte vahtu tekitada. Keerutage viaali ettevaatlikult 3 minutit. Enne lahusti lahjendamist infusioonikotis tuleb pulber lahustada.
2. samm	Valmistage aseptiliselt ette infusiooniviaal või -kott, mis on täidetud 30 ml 5% glükoosi süstelahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
3. samm	Lahjendada tuleb kohe pärast lahustamist (1. sammu kohaselt). Tõmmake aseptiliselt kogu lahustatud lahuse maht AKYNZEO viaalist välja ja kandke see infusiooniviaali või -kotti, milles on 30 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, saades kogumahuks 50 ml.
4. samm	Pöörake viaali või kotti ettevaatlikult alaspidi kuni täieliku lahustumiseni.
5. samm	Enne manustamist kontrollige lõplikku lahjendatud lahust osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes. Osakeste ja/või värvimuutuste täheldamisel visake viaal või kott ära.

Akynzeod ei tohi lahustada ega segada lahustega, millega füüsikalist ja keemilist ühildumist ei ole tõestatud (vt lõik 6.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. mai 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. Jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 20 ml viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti (fosnetupitantkloriidi vesinikkloriidina), mis vastab 197,5 mg netupitandile, ja 0,25 mg palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Üks ml lahusekontsentraati sisaldab 11,75 mg fosnetupitanti, mis vastab 9,87 mg netupitandile, ja 0,0125 mg palonosetrooni.

Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 4,7 mg fosnetupitanti, mis vastab 3,95 mg netupitandile, ning 0,005 mg palonosetrooni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab ligikaudu 24,4 mg naatriumi.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab lõplik lahus ligikaudu 202 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akynzeo on näidustatud täiskasvanutele:

- ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamiseks tugevalt emetogeense tsisplatiinipõhise vähivastase kemoteraapia korral;
- ägeda ja hilise iivelduse ning oksendamise ennetamiseks mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoteraapia korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 235 mg/0,25 mg (ühe kontsentraadiviaali sisu pärast lahjendamist), mis manustatakse infusioonina 30 minuti jooksul, alustades ligikaudu 30 minutit enne kemoteraapia iga tsükli algust (vt lõik 6.6).

Ravimi täieliku manustamise tagamiseks tuleb loputada infusiooni lõpus infusiooniliini sama kandjalahusega.

Suukaudse deksametasooni soovitatavat annust tuleb netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooniga koos manustamisel vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.5 ja kliiniliste uuringute annustamisskeemi lõigus 5.1).

Eirirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Toimeainete pika poolväärtusaja tõttu ja arvestades piiratud kogemusi selle populatsiooniga, tuleb ettevaatlik olla selle ravimi kasutamisel üle 75-aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Netupitant eritub neerude kaudu ebaolulisel määral. Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid märkimisväärselt. Intravenoosse palonosetrooni süsteemne kogekspositsioon suurenes raske neerukahjustusega patsientidel ligikaudu 28% võrreldes tervete uuringus osalejatega. Palonosetrooni või netupitandi farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ja andmed netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooni efektiivsuse või ohutuse kohta nendel patsientidel puuduvad. Seetõttu tuleb kasutamist nendel patsientidel vältida.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...8) patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor ≥ 9) patsientide kohta on piiratud. Kuna kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel võib seostuda netupitandi ekspositsiooni suurenemisega, tuleb seda ravimit kasutada nendel patsientidel ettevaatusega (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Akynzeo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuust kuni alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Seda ravimit tuleb manustada intravenoosselt. Intravenoosne manustamine toimub eelistatavalt pideva intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhukinnisus

Kuna palonosetroon võib jämesoole passaaži pikendada, tuleb patsiente, kellel on esinenud kõhukinnisust või subakuutse soolesulguse nähte, pärast manustamist jälgida (vt lõik 4.8).

Serotoniinisündroom

5-HT₃ antagonistide monoteeraapia korral või kasutamisel kombinatsioonis teiste serotonergiliste ravimitega (muu hulgas selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid) on teatatud serotoniinisündroomist. Soovitav on patsiente serotoniinisündroomi taoliste sümptomite suhtes asjakohaselt jälgida (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Mees- ja naissoost tervete täiskasvanud vabatahtlikega viidi läbi elektrokardiograafiline uuring, milles uuringus osalejatele manustati kas 200 mg või 600 mg suukaudset netupitanti kombinatsioonis vastavalt 0,5 mg või 1,5 mg suukaudse palonosetrooniga. Uuringuga tõestati, et kliiniliselt oluline toime elektrokardiogrammi parameetritele puudus: platseebo ja algtasemega korrigeeritud QTc-intervalli suurim punkthinnang oli 7,0 ms (ühepoolne ülemine 95% usalduspiir 8,8 ms), mis mõõdeti terapeutilistest suuremate annuste (600 mg netupitanti ja 1,5 mg palonosetrooni) manustamisest 16 tunni möödumisel. Platseebo ja algtasemega korrigeeritud QTc-intervalli punkthinnangu ülemine 95% usalduspiir jäi kahel päeval pärast uuringuravimi manustamist igal ajal konstantselt 10 ms vahemikku.

Kuna netupitanti ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsioon sisaldab 5-HT₃ retseptori antagonisti, tuleb olla ettevaatlik samaaegsel kasutamisel QT-intervalli pikendavate ravimitega ning manustamisel pikenenud QT-intervalliga või QT-intervalli pikenemise soodumusega patsientidele. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kelle haiguslugu või pereanamnees sisaldab QT-intervalli pikenemist, elektrolüütide häireid, südame paispuudulikkust, bradüarütmiaid ja juhtehäireid, ning patsientide korral, kes võtavad arütmiaavastaseid ravimeid või teisi ravimeid, mis põhjustavad QT-intervalli pikenemist või elektrolüütide häireid. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia peavad enne ravimi manustamist olema välja ravitud.

Seda ravimit ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ennetamiseks kemoterapiajärgsetel päevadel, kui ennetamine ei ole seotud mõne teise kemoterapia seansiga.

Ravimit ei tohi kasutada iivelduse ja oksendamise ravimiseks pärast kemoterapiat.

Ettevaatlik tuleb olla raske maksakahjustusega patsientidega, sest andmed nende patsientide kohta on piiratud.

Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt suukaudselt manustatavaid toimeaineid, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline vahemik (vt lõik 4.5).

Kemoterapeutikumid, mis on CYP3A4 substraadid

Netupitant on CYP3A4 mõõdukas inhibiitor ja võib suurendada selliste kemoterapeutikumide ekspositsiooni, mis on CYP3A4 substraadid (näiteks dotsetakseel; vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb patsiente jälgida selliste kemoterapeutikumide suurema toksilisuse suhtes, mis on CYP3A4 substraadid (muu hulgas irinotekaan). Lisaks võib netupitant mõjutada nende kemoterapeutikumide efektiivsust, mille aktiveerimiseks on vajalik CYP3A4 metabolism.

Abiained

Ravim sisaldab ligikaudu 24,4 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,22%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab lõplik lahus ligikaudu 202 mg naatriumi, mis on võrdne 10,1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Intravenoosel manustamisel muundub fosnetupitant kiiresti netupitandiks. Pärast intravenoosse fosnetupitanti manustamist võivad tekkida koostoimed ravimitega, mille toimeainetel esineb koostoimeid suukaudse netupitandiga. Järgmine teave on saadud suukaudse netupitanti ja intravenoosse fosnetupitandiga tehtud uuringutest.

Inimestel eritub netupitant peamiselt hepaatilise metabolismi teel, mida vahendab CYP3A4, ning vähesel määral neerude kaudu. Netupitant annuses 300 mg on inimestel CYP3A4 substraat ja mõõdukas inhibiitor. Palonosetroon eritub organismist nii neerude kui ka ainevahetusradade kaudu ning viimast vahendavad mitmesugused CYP ensüümid. Palonosetrooni metaboliseerib peamiselt CYP2D6 ning vähest mõju omavad CYP3A4 ja CYP1A2 isoensüümid. *In vitro* uuringute põhjal ei inhibeeri ega indutseeri palonosetroon kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures tsütokroomi P450 isoensüümi.

Suukaudse netupitandi ja suukaudse palonosetrooni koostoime

Suukaudse netupitandi ja suukaudse palonosetrooni vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud.

Koostoime CYP3A4 substraatidega

Deksametasoon

300 mg netupitandi suukaudse üksikannuse või 235 mg fosnetupitandi ühekordse intravenoosse annuse manustamine koos deksametasooniga (20 mg 1. päeval ning seejärel 8 mg kaks korda ööpäevas 2. päevast kuni 4. päevani) suurendas deksametasooni ekspositsiooni manustamisajast ja annusest sõltuvalt märkimisväärselt. 300 mg netupitandi või 235 mg fosnetupitandiga koos manustamisel oli deksametasooni $AUC_{84-\infty}$ (4. päeval) 2,4 korda suurem. Netupitandi farmakokineetiline profiil deksametasooniga kombinatsioonis manustamisel ei muutunud. Sellest tulenevalt peab suukaudse deksametasooni annust netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooniga koos manustamisel vähendama ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.2).

Kemoterapeutikumid (dotsetakseel, etoposiid, tsüklofosfamiid)

Dotsetakseeli ja etoposiidi ekspositsioon suurenes netupitandi/palonosetrooni kapslitega koos manustamisel vastavalt 37% ja 21%. Pärast netupitandiga koos manustamist ei ole tsüklofosfamiidi puhul täheldatud püsivaid koostoimeid.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Koos 60 µg etüüülöstradiooli ja 300 µg levonorgestreeli suukaudse üksikannusega manustatud suukaudselt manustatud netupitandi/palonosetrooni kapslid ei mõjutanud etüüülöstradiooli kõveraalt pindala olulisel määral ja suurendas levonorgestreeli kõveraalt pindala 1,4 korda; kliiniline toime hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsusele ei ole tõenäoline. Olulisi muutusi netupitandi ja palonosetrooni farmakokineetika ei täheldatud.

Erütromütsiin ja midasolaam

Erütromütsiini ja midasolaami ekspositsioon suurenes suukaudselt manustatava netupitandiga koos manustamisel vastavalt ligikaudu 1,3 ja 2,4 korda. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt oluliseks. Samaaegne manustamine midasolaami või erütromütsiiniga ei mõjutanud netupitandi farmakokineetilist profiili. Tähelepanu tuleb pöörata midasolaami või teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate bensodiasepiinide (alprasolaami, triasolaami) suurenenud plasmakontsentratsioonide võimalikule mõjule nende toimeainete netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsiooniga koos manustamisel.

Serotonergilised ravimid (näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid)

Teatatud on 5-HT₃ antagonistide ja teiste serotonergiliste ravimitega (muu hulgas selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, nagu fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam või esitsitalopraam, ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega, nagu venlafaksiin või duloksetiin) samaaegsele kasutamisele järgnenud serotoniinisündroomist (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju Akynzeo farmakokineetikale

Netupitanti metaboliseerib peamiselt CYP3A4; seetõttu võib manustamine koos CYP3A4 aktiivsust inhibeerivate või indutseerivate ravimitega mõjutada netupitandi plasmakontsentratsioone. Seetõttu tuleb ettevaatlik olla samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool) ja vältida samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin). Peale selle tuleb olla ettevaatlik selle ravimi kasutamisel patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudselt manustatavaid kitsa terapeutilise vahemikuga toimeaineid, mida metaboliseerib põhiliselt CYP3A4, näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, diergotamiin, ergotamiin, fentanüül ja kinidiin.

Ketokonasooli või rifampitsiini mõju

CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel koos suukaudselt manustatava netupitandi/palonosetrooni kapslitega suurenes netupitandi AUC 1,8 korda ja C_{max} 1,3 korda võrrelduna üksnes Akynzeo manustamisega. Ketokonasooliga koos manustamine ei mõjutanud palonosetrooni farmakokineetikat.

CYP3A4 indutseerija rifampitsiini manustamisel ainult koos suukaudselt manustatava Akynzeoga vähenes netupitandi AUC 5,2 korda ja C_{max} 2,6 korda. Rifampitsiiniga koos manustamine ei mõjutanud palonosetrooni farmakokineetikat. Seetõttu tuleb ettevaatlik olla samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool) ja vältida samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin).

Muud koostoimed

Fosnetupitandi/palonosetrooni infusioonilahuse kontsentraadi koostoime ravimitega, mis on P-gp substraadid, on ebatõenäoline. Netupitant ei ole P-gp substraat. Kui netupitanti manustati digoksiini 12-päevase raviskeemi 8. päeval, ei täheldatud muutusi digoksiini farmakokineetikas.

On ebatõenäoline, et fosnetupitant, netupitant ja selle metaboliidid inhibeerivad väljavoolu transporterit BCRP, ning kui see toimub, on selle kliiniline olulisus minimaalne.

In vitro andmete kohaselt inhibeerib fosnetupitant UGT2B7/UGT2B15 ja netupitant UGT2B7-t, kuid kliinilises uuringus ei ole selle toime suurust kindlaks määratud. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik netupitandi ja fosnetupitandi kasutamisel koos mõne selle ensüümi suukaudse substraadiga (nt zidovudiin, valproehape, morfiin).

In vitro andmete kohaselt inhibeerib netupitant transporterit BCRP väljavoolu. Selle toime kliinilist asjakohasust ei ole kindlaks määratud.

In vitro andmete kohaselt on netupitant P-gp inhibiitor. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus netupitant digoksiini kui P-gp substraadi kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid suurendas oluliselt selle C_{max} -i, 1,09 korda [90% usaldusvahemik 0,9...1,31]. Ei saa välistada, et selle mõju on veelgi märgatavam ja seega kliiniliselt oluline vähiga patsientidele, eriti kui neil on neerufunktsiooni häireid. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik netupitandi kasutamisel koos digoksiini või teiste P-gp substraatidega, näiteks dabigatraani või kolhitsiiniga.

Farmakodünaamilised koostoimed

Akynzeo sisaldab 5-HT₃ retseptori antagonistiga palonosetrooni, mis võib suurendada QT-intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik selle samaaegsel kasutamisel QT-intervalli pikendavate ravimitega, sealhulgas levofloksatsiini, amitriptülliini, alfusosiini, asitromütsiini ja arseentrioksiidiga (vt lõik 4.4).

Peale selle on soovitatav olla ettevaatlik fosnetupitandi/palonosetrooni samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis kutsuvad teadaolevalt esile hüpokaleemiat, näiteks ampitsilliin, albuterool, terbutaliin, furosemiid, tiasiidid, või bradükardiat, näiteks beetablokaatorid, verapamiil, diltiaseem, digitaalis ja arütmia ravimid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastaste vahendite kasutamine naistel

Fertiilses eas naised ei tohi fosnetupitandi/palonosetrooni infusioonilahuse kontsentradi kasutamise ajal olla rasedad või rasestuda. Enne ravi alustamist tuleb teha rasedustest kõikidele menopausieelses eas naistele. Fertiilses eas naised peavad selle ravimiga ravi ajal ning kuni üks kuu pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Fosnetupitant

Fosnetupitandi või netupitandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, muu hulgas teratogeenseid toimeid küülikutel ilma ohutusvaruta (vt lõik 5.3).

Palonosetroon

Palonosetrooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita palonosetrooni otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Akynzeo on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas palonosetroon või netupitant erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Akynzeod ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Imetamine tuleb katkestada ravi ajaks selle ravimiga ja kuni üks kuu pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Fosnetupitant

Toimet fertiilsusele ei ole loomkatsetes täheldatud.

Palonosetroon

Katsetes rottidega täheldati seemnetorukeste epiteeli degeneratsiooni (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Akynzeo mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna ravim võib põhjustada peapööritust, unisust või väsimust, tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid, kui tekivad sellised sümptomid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Akynzeo kasutamisel sageli teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (3,6%), kõhukinnisus (3,0%) ja väsimus (1,2%). Ükski nendest kõrvaltoimetest ei olnud tõsine.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud kõrvaltoimed.

Sagedused on klassifitseeritud alljärgneva süsteemi kohaselt:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);
väga harv ($< 1/10\ 000$);
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside lõikes

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			Tsüstiit
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Neutropeenia	Leukopeenia
		Leukotsütoos	Lümfotsütoos
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Unetus	Äge psühhoos
			Meeleolumuutus
			Unehäire
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Pearinglus	Hüpoesteesia
			Unisus
<i>Silma kahjustused</i>			Konjunktiviit
			Hägune nägemine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Tinnitus
<i>Südame häired</i>		Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad	Arütmia
		Kardiomüopaatia	Teise astme atrioventrikulaarne blokaad
		Juhtehäire	Hisi kimbu vasaku sääre blokaad
		Tahhükardia	Hisi kimbu parema sääre blokaad
			Mitraalklapi puudulikkus
			Müokardi isheemia
			Ventrikulaarsed ekstrasüstolid
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpertensioon	Õhetus
			Hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Luksumine	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus	Kõhu paisumine	Suukuivus
		Kõhuvalu	Düsfaagia
		Kõhulahtisus	Röhitised
		Düspepsia	Hemorroidid
		Puhitus	Keelekatt
		Iiveldus	Oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Alopeetsia	Erüteem
		Urtikaaria	Sügelus
			Lööve
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Seljavaalu
			Jäsemevalu

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia	Kuumatunne
			Mittekardiaalne valu rindkeres
			Preparaadi ebatavaline maitse
Uuringud		Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Vere bilirubiinisalduse suurenemine
		Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
		Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Vere kreatiini fosfokinaasi MB sisalduse suurenemine
		Elektrokardiogram mil pikenenud QT-intervall	Vere kusi happesalduse suurenemine
			Elektrokardiogrammi ST-segmendi depressioon
			Elektrokardiogrammi ST-T-segmendi kõrvalekalle
			Vere müoglobiinisisalduse tõus
			Neutrofiilide arvu suurenemine
			Troponiinisalduse tõus

Turuletulekujärgsete andmete kohaselt on kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane kliinilistes uuringutes täheldatud profiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Netupitant

Netupitandile kui fikseeritud kombinatsiooni uuele komponendile ei omistatud mingeid kõrvaltoimeid.

Palonosetroom

Seoses 0,75 mg palonosetroomi manustamisega on teatatud roojamassi peetusega kõhukinnisuse juhtudest, mille korral oli vajalik haiglaravi.

Lisaks esines suukaudse palonosetroomi kasutamisel kõrvaltoimetena silma turset, düspnoed ja müalgia, kuid netupitandi ja palonosetroomvesinikkloriidi kombinatsiooni väljatöötamise ajal neid ei täheldatud. Kõiki neid kõrvaltoimeid esines aeg-ajalt.

Intravenoosse palonosetroomi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud väga harvadest anafülaksia, anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide ja šoki juhtudest. Nähtudeks võivad olla nõgestõbi, sügelus, angioödem, madal vererõhk, pitsitustunne kõris, pitsitustunne rinnus, hingeldus, teadvuse kaotus.

Ainult palonosetroomi kasutamisel on esinenud serotoniinisündroomi juhtumeid. Selle nähud võivad olla treemor, agiteeritus, higistamine, müokloonilised liigutused, hüpertoonia ja palavik.

Akynzeo 235 mg / 0,25 mg infusioonilahuse kontsentradi ohutusprofiil oli sarnane Akynzeo 300 mg / 0,5 mg kõvakapslitel täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemuste põhjal tervete uuringus osalejatega, kes võtsid 600 mg suukaudset netupitanti koos 1,50 mg palonosetroomiga, on üleannustamise potentsiaalsed ägedad sümptomid peavalu, pearinglus, kõhukinnisus, ärevus, südamepekslemine, eufooriline meeleolu ja säärevalu. Üleannustamise korral tuleb ravimi kasutamine katkestada, patsient peab saama üldist toetavat ravi ja teda tuleb jälgida. Netupitandi ja palonosetroomi antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimiga esile kutsutud oksendamine efektiivne olla. Dialüüsi uuringuid ei ole läbi viidud. Palonosetroomi ja netupitandi suure jaotusruumala tõttu ei ole dialüüs üleannustamise korral tõenäoliselt efektiivne ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT₃) antagonistid; ATC-kood: A04AA55

Toimemehhanism

Netupitant on inimese substantis P / neurokiniin 1 (NK₁) retseptorite selektiivne antagonist.

Fosnetupitant on netupitandi eelravim, mis muundub intravenoossel manustamisel kiiresti netupitandiks (vt lõik 5.2).

Palonosetroom on 5-HT₃ retseptori antagonist, millel on kõrge sidumisafiinsus selle retseptori suhtes ning vähene või puuduv afiinsus teiste retseptorite suhtes. Kemoterapeutikumid põhjustavad iiveldust ja oksendamist, sest nad stimuleerivad serotoniini vabastamist peensoole enterokromafiinsetest rakkudest. Seejärel aktiveerib serotoniin uitnärvil aferentsetel kiududel asuvad 5-HT₃ retseptorid, mis kutsuvad esile okserefleksi.

Hilist oksendamist on seostatud tahhükiniinide rühma kuuluvate ning üldiselt kesknärvisüsteemis ja perifeerses närvisüsteemis asuvate neurokiniin 1 (NK₁) retseptoritega, mida aktiveerib substantis P. Nagu on näidatud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, pärsib netupitant substantis P vahendatud reaktsioone.

Näidati, et netupitant läbib hematoentsefaalse barjääri ning 6, 24, 48, 72 ja 96 tundi pärast 300 mg netupitandi manustamist oli NK₁ retseptori hõive striatumis vastavalt 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% ja 76,0%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes eraldiseisvas olulise tähtsusega uuringus on tõestatud, et Akynzeo suukaudne manustamine kombinatsioonis deksametasooniga aitab ennetada tugevalt või mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoteraapiaga seotud ägedat ja hilist iiveldust ning oksendamist.

Tugevalt emetogeense kemoteraapia uuring

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmaga, kahepoolse pimemenetlusega, kontrolliga kliinilises uuringus, milles osales 694 patsienti, võrreldi suukaudse palonosetroomiga kombineeritud suukaudse netupitandi üksikannuste efektiivsust ja ohutust palonosetroomi suukaudse üksikannusega tsisplatiinipõhisele kemoteraapia skeemile määratud vähiga patsientidel (annuse mediaan = 75 mg/m²). Akynzeo efektiivsust hinnati 135 patsiendil, kes said suukaudse üksikannuse (300 mg netupitanti ja

0,5 mg palonosetrooni), ning 136 patsiendil, kes said üksnes suukaudset palonosetrooni annuses 0,5 mg.

Akynzeo ja palonosetrooni 0,5 mg annuse rühmade raviskeemid on toodud alljärgnevas tabelis 2.

Tabel 2. Suukaudne antiemeetiline raviskeem – tugevalt emetogeense kemoteraapia uuring

Raviskeem	1. päev	2. kuni 4. päev
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni) 12 mg deksametasooni	8 mg deksametasooni üks kord ööpäevas
Palonosetroon	0,5 mg palonosetrooni 20 mg deksametasooni	8 mg deksametasooni kaks korda ööpäevas

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse esinemissagedus (määratletud oksendamiseepisoodide puudumise ja päästeravimi mittevajamisena) 120 tunni jooksul (kogufaas) alates tugevalt emetogeense kemoteraapia manustamise algusest.

Selle uuringu põhitulemuste kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis 3.

Tabel 3. Ravivastusega tsisplatiinipõhist kemoteraapiat saavate patsientide osakaal ravirühmade ja faaside lõikes

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 136 %	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja			
Täielik ravivastus			
Kogufaas [§]	89,6	76,5	0,004
Olulisemad teised tulemusnäitajad			
Täielik ravivastus			
Äge faas [‡]	98,5	89,7	0,007
Hiline faas [†]	90,4	80,1	0,018
Oksendamise puudumine			
Äge faas	98,5	89,7	0,007
Hiline faas	91,9	80,1	0,006
Kogufaas	91,1	76,5	0,001
Märkimisväärse iivelduse puudumine			
Äge faas	98,5	93,4	0,050
Hiline faas	90,4	80,9	0,004
Kogufaas	89,6	79,4	0,021

[‡]Äge faas: 0 kuni 24 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

[†]Hiline faas: 25 kuni 120 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

[§]Kogufaas: 0 kuni 120 tundi pärast ravi tsisplatiiniga.

Mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuring

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmaga, kahepoolse pimemenetlusega, võrdlusravimiga kontrollitud paremusuuringus võrreldi Akynzeo suukaudse üksikannuse efektiivsust ja ohutust 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannusega vähiga patsientidel, kes pidid plaaniliselt saada pahaloomulise soliidtuumori raviskeemi esimeses tsükli antratsükliini ja tsüklofosfamiidi. Uuringu ajal peeti antratsükliini ja tsüklofosfamiidi sisaldavaid kemoteraapia raviskeeme mõõdukalt emetogeenseteks. Viimaste uuendatud suuniste kohaselt on need raviskeemid tugevalt emetogeensed. Kõik patsiendid said suukaudse üksikannuse deksametasooni.

Tabel 4. Suukaudne antiemeetiline raviskeem – mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuring

Raviskeem	1. päev	2. kuni 3. päev
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetrooni) 12 mg deksametasooni	Ilma antiemeetilise ravita
Palonosetroon	0,5 mg palonosetrooni 20 mg deksametasooni	Ilma antiemeetilise ravita

Pärast 1. tsükli lõppu anti patsientidele võimalus osaleda mitmetsüklilises jätkuosas, milles kasutati 1. tsükli määratud ravi. Ühegi patsiendi jaoks ei olnud korratavate järjestikuste tsüklite piirarv eelnevalt määratud. Uuringuravimit said kokku 1450 patsienti (Akynzeo n = 725; palonosetroon n = 725). Nendest patsientidest lõpetas 1. tsükli 1438 patsienti (98,8%) ja 1286 patsienti (88,4%) jätkas ravi mitmetsüklilises jätkuosas. Kokku läbis mitmetsüklilise jätkuosa 907 patsienti (62,3%) ja maksimaalne ravitsüklite arv oli kaheksa.

Kokku sai ravi tsüklofosfamiidiga 724 patsienti (99,9%). Kõik patsiendid said lisaks ravi kas doksorubitsiiniga (68,0%) või epirubitsiiniga (32,0%).

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse esinemissagedus hilises faasis, 25–120 tunni jooksul alates kemoteraapia manustamise algusest.

Selle uuringu põhitulemuste kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis 5.

Tabel 5. Ravivastusega antratsükliini ja tsüklofosfamiidi kemoteraapiat saavate patsientide osakaal ravirühmade ja faaside lõikes – 1. tsüklil

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 725 %	p-väärtus*
Esmane tulemusnäitaja			
Täielik ravivastus			
Hiline faas [†]	76,9	69,5	0,001
Olulisemad teised tulemusnäitajad			
Täielik ravivastus			
Äge faas [‡]	88,4	85,0	0,047
Kogufaas [§]	74,3	66,6	0,001
Oksendamise puudumine			
Äge faas	90,9	87,3	0,025
Hiline faas	81,8	75,6	0,004

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroon 0,5 mg N = 725 %	p-väärtus*
Kogufaas	79,8	72,1	< 0,001
Märkimisväärse iivelduse puudumine			
Äge faas	87,3	87,9	Ebaoluline
Hiline faas	76,9	71,3	0,014
Kogufaas	74,6	69,1	0,020

* p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseeritud vanuserühma ja regiooni alusel.

‡Äge faas: 0 kuni 24 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

†Hiline faas: 25 kuni 120 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

§Kogufaas: 0 kuni 120 tundi pärast antratsükliini ja tsüklofosfamiidi raviskeemi

Patsiendid osalesid mitmetsüklilises jätkuosas kuni 7 kemoteeraapia edasise tsükli vältel. Akynzeo antiemeetiline toime püsis igas korratud tsüklis kõigi uuringus osalemist jätkavate patsientide puhul. Iivelduse ja oksendamise mõju patsientide igapäevaelule hinnati oksendamist käsitleva funktsionaalse eluindeksi (*Functional Living Index – Emesis, FLIE*) abil. Patsientide osakaal, kelle tulemused osutasid üldiselt igapäevaelule avalduva mõju puudumisele, oli Akynzeo rühmas (78,5%) 6,3% suurem (p-väärtus = 0,005) kui palonosetrooni rühmas (72,1%).

Tugevalt või mõõdukalt emetogeenset kemoteeraapiat saavate patsientidega läbi viidud mitmetsükliline ohutusuuring

Eraldi uuringus randomiseeriti kokku 413 patsienti, kes läbisid esmast ja korduvat keemiaravitsükli (sh ravi karboplatiini, tsisplatiini, oksaliplatiini ja doksorubiitsiini), kas Akynzeo rühma (n = 309) või aprepitandi ja palonosetrooni rühma (n = 104). Ohutus ja efektiivsus püsisid kõikide tsüklite vältel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Akynzeoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kemoteeraapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamisel pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Netupitant

Netupitandi absoluutse biosaadavuse andmed inimeste kohta puuduvad; kahest intravenoosse netupitandiga läbi viidud uuringust pärinevate andmete põhjal on biosaadavus inimestel hinnanguliselt suurem kui 60%.

Suukaudse üksikannuse uuringutes oli netupitant plasmas mõõdetav annustamisest 15 minuti kuni 3 tunni möödumisel. Plasmakontsentratsioonid läbisid esimese järgu imendumisprotsessi ja C_{max} saavutati ligikaudu 5 tunniga. C_{max} ja AUC parameetrid tõusid supraproportsionaalselt annuste juures, mis jäid vahemikku 10 mg kuni 300 mg.

82 terve uuringus osaleja puhul, kes said 300 mg netupitanti suukaudse üksikannusena, oli netupitandi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (keskmine $\pm$ standardhälve), keskmine aeg maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli 5,25 tundi ja AUC oli $15\,032 \pm 6858$ h.ng/ml.

Koondanalüüsis oli naiste netupitandi ekspositsioon meestega võrreldes kõrgem; C_{max} oli 1,31 korda suurem, AUC oli 1,02 korda suurem ja poolväärtusaeg 1,36 korda suurem.

Netupitandi $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} olid pärast suure rasvasisaldusega einet vastavalt 1,1 ja 1,2 korda suuremad.

Fosnetupitant

Pärast Akynzeo ühekordse annuse manustamist 30-minutilise infusioonina tervetele uuringus osalejatele ja vähiga patsientidele saavutati fosnetupitandil infusiooni lõpuks $C_{\max}$ lõpliku poolväärtusajaga vähem kui 1 tund. 30 minuti jooksul alates infusiooni lõpetamisest vähenes fosnetupitandi kontsentratsioon vähem kui 1%-ni $C_{\max}$ -ist. Netupitandi ja palonosetrooni farmakokineetilised parameetrid olid sarnased pärast Akynzeo 300 mg/0,5 mg kõvakapslite manustamist täheldatud parameetritega.

Tabel 6. Farmakokineetilised parameetrid (keskmine ja variatsioonikordaja) pärast Akynzeo infusioonilahuse kontsentraadi ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele ja vähiga patsientidele

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetroon ²
$C_{\max}$ (ng/ml)	Terved vabatahtlikud	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Patsiendid	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{\max}^1$ (h)	Terved vabatahtlikud	0,5 (0,25...0,5)	0,5 (0,5...0,4)	0,55
	Patsiendid	0,5 (0,5...0,6)	0,6 (0,5...4)	0,6 (0,5...6)
AUC (ng*h/ml)	Terved vabatahtlikud	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Patsiendid	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	Terved vabatahtlikud	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Patsiendid	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediaan (min-max); ² i.v. boolus tervetel vabatahtlikel

Fosnetupitandi $C_{\max}$ ja AUC olid patsientidel väiksemad kui tervetel uuringus osalejatel, kuigi netupitandi süsteemsed kontsentratsioonid olid võrreldavad.

Tervetel uuringus osalejatel suurenes fosnetupitandi süsteemne kontsentratsioon fosnetupitandi annuse suurenedes 17,6-lt 353 mg-ni annusega proportsionaalselt.

Palonosetroon

Pärast suukaudset manustamist imendub palonosetroon hästi ja selle absoluutne biosaadavus on kuni 97%. Pärast suukaudseid üksikannuseid puhverlahusega olid keskmised maksimaalsed palonosetrooni kontsentratsioonid ($C_{\max}$) ning kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) tervetel uuringus osalejatel annusega proportsionaalsed annuse vahemikus 3,0 kuni 80 mikrogrammi/kg. 36 terve mees- ja naissoost uuringus osaleja puhul, kes said 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannusena, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (keskmine $\pm$ standardhälve) ja aeg maksimaalse kontsentratsioonini ($T_{\max}$) oli $5,1 \pm 1,7$ tundi. Naissoost uuringus osalejatel ($n = 18$) oli keskmine AUC 35% kõrgem ja keskmine $C_{\max}$ oli 26% kõrgem kui meessoost uuringus osalejatel ($n = 18$). 12 vähiga patsiendil, kes said 0,5 mg palonosetrooni suukaudse üksikannuse üks tund enne kemoterapiat, oli $C_{\max}$ $0,93 \pm 0,34$ ng/ml ja $T_{\max}$ oli $5,1 \pm 5,9$ tundi. AUC oli vähiga patsientidel tervetest uuringus osalejatest 30% kõrgem. Suure rasvasisaldusega eine ei mõjutanud suukaudse palonosetrooni maksimaalset plasmakontsentratsiooni ega kõvera alust pindala.

Jaotumine

Netupitant

Pärast 300 mg suukaudse üksikannuse manustamist vähiga patsientidele iseloomustas netupitanti kahe kompartmendiga mudel, hinnanguline mediaanne süsteemne kliirens oli 20,5 l/h ja jaotusruumala keskses kompartmendis oli suur (486 l). Inimese plasmavalkude seondumine netupitandi ning selle kahe peamise metaboliidiga M1 ja M3 on > 99% kontsentratsioonide vahemikus 10 ng/ml kuni 1500 ng/ml. Kolmas oluline metaboliit M2 seondub > 97% ulatuses plasmavalkudega.

Fosnetupitant

Fosnetupitandi keskmine $\pm$ standardhälve jaotusruumala (Va) oli tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel vastavalt 124 ± 76 l ja 296 ± 535 l. Fosnetupitandi seundumine inimese plasmavalkudega oli 1 mikromooli korral 92% ja 10 mikromooli korral 95%. Vaba fraktsioon oli vahemikus 5 kuni 8%.

Palonoseteroon

Palonosetroomi jaotusruumala on ligikaudu $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Ligikaudu 62% palonosetroomist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Netupitant

Netupitandi 30 mg ja suuremate suukaudsete annuste korral on inimplasmas tuvastatud kolm metaboliiti (desmetüüli derivaat M1; N-oksiidi derivaat M2; OH-metüüli derivaat M3). Metabolismi *in vitro* uuringud on viidanud CYP3A4 ning vähemal määral CYP2D6 ja CYP2C9 osalemisele netupitandi metabolismis. Pärast 300 mg netupitandi suukaudse üksikannuse manustamist varieerus keskmine netupitandi/plasma radioaktiivsussuhe 96 tunni jooksul pärast annust vahemikus 0,13 kuni 0,49. Suhe oli ajast sõltuv ja väärtused langesid järk-järgult annusest 24 tunni möödumisel, mis osutab netupitandi kiirele metaboliseerumisele. Keskmine C_{max} oli ligikaudu M1, M2 ja M3 korral vastavalt 11%, 47% ja 16% lähteainest; M2 kõveraalline pindala oli lähteaine suhtes väikseim (14%) ning M1 ja M3 kõveraalline pindala oli vastavalt ligikaudu 29% ja 33% lähteaine omast. Farmakodünaamilises loomudelisel tõestati metaboliitide M1, M2 ja M3 farmakoloogilist aktiivsust, seejuures M3 oli kõige aktiivsem ja M2 kõige vähem aktiivne.

Fosnetupitant

Fosnetupitant muundub *in vivo* kiiresti metaboolse hüdrolüüsi toimetel netupitandiks. Patsientidel, kellele manustati intravenoosselt Akynzeo 235 mg / 0,25 mg infusioonilahuse kontsentrati, oli netupitandi kontsentratsioon AUC suhte põhjal 17 korda suurem fosnetupitandi kontsentratsioonist. Netupitandi metaboliidid M1, M2 ja M3 moodustusid vabanenud netupitandist kiiresti. Patsientidel moodustasid metaboliitide M1, M2 ja M3 kontsentratsioonid AUC suhte põhjal 32%, 21% ja 28% netupitandi kontsentratsioonist. M1, M2 ja M3 mediaanne t_{max} oli vastavalt 12, 2 ja 12 tundi.

Palonoseteroon

Palonosetroom eritub mitut teed pidi ning ligikaudu 50% metaboliseeritakse kahe peamise metaboliidi moodustumisega: N-oksiid-palonosetroom ja 6-S-hüdroksü-palonosetroom. Mõlema metaboliidi 5-HT₃ retseptori antagonisti aktiivsus moodustab palonosetroomi aktiivsusest vähem kui 1%. Metabolismi *in vitro* uuringud on viidanud CYP2D6 ning vähemal määral CYP3A4 ja CYP1A2 osalemisele palonosetroomi metabolismis. Kliinilistes farmakokineetilistes parameetrites ei olnud CYP2D6 substraatide väheste ja ulatuslike metaboliseerijate vahel siiski olulisi erinevusi.

Eritumine

Netupitant

Pärast Akynzeo üksikannuse manustamist eritub netupitant organismist multieksponentsiaalselt ja eritumise keskmine poolväärtusaeg on vähiga patsientidel 88 tundi. Renaalne kliirens ei ole netupitandiga seotud ainete jaoks oluline eritumistee. Uriiniga muutumatul kujul eritatud netupitandi suukaudse annuse keskmine fraktsioon on vähem kui 1%; radioaktiivsest annusest kokku 3,95% ja 70,7% oli vastavalt määratav uriinis ja väljaheidetes. Ligikaudu pool suukaudselt [¹⁴C]-netupitandina manustatud radioaktiivsusest oli uriinis ja väljaheidetes määratav 120 tunni jooksul pärast annustamist. Eritumine kummagi tee kaudu on hinnanguliselt lõppenud 29. kuni 30. päeval pärast annustamist.

Fosnetupitant

Pärast Akynzeo 235 mg / 0,25 mg infusioonilahuse kontsentrati intravenoosset manustamist vähenesid fosnetupitandi plasmakontsentratsioonid bieksponentsiaalselt. 30 minuti möödumisel infusiooni lõpust oli fosnetupitandi keskmine plasmakontsentratsioon vähem kui 1% C_{max} -ist.

Palonosetroon

Pärast 0,75 mg [¹⁴C]-palonosetrooni suukaudse üksikannuse manustamist kuuele tervele uuringus osalejale eritus 85% kuni 93% kogu radioaktiivsusest uriiniga ja 5% kuni 8% väljaheidetega. Uriiniga muutumatul kujul eritatud palonosetroon moodustas manustatud annusest ligikaudu 40%. Tervetele uuringus osalejatele antud palonosetrooni 0,5 mg kapslite korral oli palonosetrooni terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 37 ± 12 tundi (keskmine $\pm$ standardhälve) ja vähiga patsientidel oli $t_{1/2}$ 48 ± 19 tundi. Pärast intravenoosse palonosetrooni ligikaudu 0,75 mg üksikannust oli palonosetrooni kogu keha kliirens tervetel uuringus osalejatel 160 ± 35 ml/h/kg (keskmine $\pm$ standardhälve) ja renaalne kliirens oli $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Eirühmad

Maksakahjustus

Netupitant

Netupitandi maksimaalne kontsentratsioon ja koguekspositsioon olid kerge ($n = 8$), mõõduka ($n = 8$) ja raske ($n = 2$) maksakahjustusega uuringus osalejatel tervete uuringus osalejatega võrreldes suuremad, kuigi nii maksakahjustusega kui ka tervete uuringus osalejate vahel esines selget individuaalset varieerumist. Netupitandi ekspositsioon (C_{max} , AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$) oli kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 11%, 28% ja 19% kõrgem ning mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 70%, 88% ja 143% kõrgem kui tervetel uuringus osalejatel. Seega ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel annuse korrigeerimine vajalik. Andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor ≥ 9) patsientide kohta on piiratud.

Palonosetroon

Maksakahjustus ei mõjuta märkimisväärselt tervete uuringus osalejatega võrreldes palonosetrooni kogu keha kliirensit. Kuigi palonosetrooni terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ja keskmine süsteemne ekspositsioon on raske maksakahjustusega patsientidel suurem, ei ole annuse vähendamine vajalik.

Neerukahjustus

Netupitant

Spetsiaalseid uuringuid netupitandi hindamiseks neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist analüüsivas uuringus eritus vähem kui 5% kõigist netupitandiga seotud ainetest uriiniga ning vähem kui 1% netupitandi annusest eritus muutumatul kujul uriiniga, mistõttu on netupitandi või metaboliitide võimalik akumulatsioon pärast üksikannust ebaoluline. Populatsiooni farmakokineetika uuring näitas, et netupitandi farmakokineetiliste parameetrite ja neerukahjustuse markerite vahel puudub korrelatsioon.

Palonosetroon

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta palonosetrooni farmakokineetilisi parameetreid märkimisväärselt. Intravenoosse palonosetrooni süsteemne koguekspositsioon suurenes raske neerukahjustusega patsientidel tervete uuringus osalejatega võrreldes ligikaudu 28%. Populatsiooni farmakokineetika uuringus oli alanenud kreatiini kliirensiga (CL_{CR}) patsientidel alanenud ka palonosetrooni kliirens, kuid selle vähenemisega ei kaasne olulist muutust palonosetrooni ekspositsioonis.

Seega ei ole neerukahjustusega patsientidele manustamisel Akynzeo annuse korrigeerimine vajalik.

Netupitanti ega palonosetrooni ei ole hinnatud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Palonosetroom

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid maksimaalsest inimekspositsioonist piisaval määral suurema ekspositsiooni juures, mis osutab vähesele olulisusele kliinilisel kasutamisel. Mittekliinilised uuringud näitavad, et palonosetroom võib üksnes väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaid ionikanaleid ning pikendada toimepotentsiaali kestust. Pärast ühekuulist suukaudse manustamisega korduvtoksilisuse uuringut seostati rottidel palonosetroomiga seemnejuhade epiteeli degeneratsioon. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Platsentaarbarjääri läbimist käsitlevad loomkatsetest pärinevad andmed on piiratud (vt lõik 4.6). Palonosetroom ei ole mutageenne. Palonosetroomi manustamine suurtes annustes (iga annus põhjustas ekspositsiooni, mis on inimeste terapeutilisest ekspositsioonist vähemalt 15 korda suurem) iga päev kahe aasta jooksul suurendas maksakasvajate, endokriinsete kasvajate (kilpnäärmes, ajuripatsis, pankreases, neerupealiste säs) ja nahakasvajate esinemissagedust rottidel, kuid mitte hiirtel. Täielik ülevaade aluseks olevatest mehhanismidest puudub, kuid kuna kasutati suuri annuseid ja ravim on inimestel ette nähtud ühekordseks manustamiseks, ei peeta neid leide kliinilise kasutamise seisukohalt asjakohasteks.

Netupitant ja kombinatsioon palonosetroomiga

Farmakoloogilise ohutuse ning ühekordse ja korduvtoksilisuse mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis osutab vähesele olulisusele kliinilisel kasutamisel. Pärast korduvat manustamist rottidele ja koertele on netupitandi manustamisel täheldatud fosfolipidoosi (vahtjaid makrofaage). Toime oli pöörduv või pärast taastumisperioodi osaliselt pöörduv. Nende leidude olulisus inimestel ei ole teada.

Mittekliinilised uuringud näitavad, et netupitant ja selle metaboliidid ning kombinatsioon palonosetroomiga võivad üksnes väga suurtes kontsentratsioonides blokeerida vatsakeste de- ja repolarisatsioonis osalevaid ionikanaleid ning pikendada toimepotentsiaali kestust. Loomadega läbi viidud reproduktiivsusuuringud ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Kui netupitanti manustati organogeneesi perioodil iga päev küülikutele ööpäevases annuses 10 mg/kg või rohkem, täheldati loodetel jäsemete ja käppade asendiliste kõrvalekallete, rinnaluude kokkukasvamise ja lisakopsusagara puudumise suuremat esinemissagedust. Annuse kindlaksmääramise pilootuuringus küülikutega täheldati rühmas, kellele manustati 30 mg/kg ööpäevas, neljal lootel ühes pesakonnas suulaelõhet, mikroftalmiat ja afaakiat. Nende leidude olulisus inimestel ei ole teada. Netupitandiga läbi viidud loomkatsetest ei ole saadaval platsentaarbarjääri läbimist ja imetamist käsitlevaid andmeid. Netupitant ei ole mutageenne.

Fosnetupitant

Fosnetupitandi igapäevane intravenoosne manustamine rottidele (3 korda rohkem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) organogeneesi ajal põhjustas häbemeluu hilisemat luustumist. Kuni 13 mg/kg fosnetupitandi igapäevasel manustamisel rottidele (2 korda rohkem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) toimeid embrüo-loote arengule ei täheldatud. Fosnetupitandi vähesel süsteemse kontsentratsiooni tõttu tiinetel rottidel ei ole võimalik AUC põhjal fosnetupitandi kontsentratsiooni rottidel ja inimestel võrrelda. Fosnetupitandi igapäevasel intravenoosel manustamisel annuses 6 mg/kg ööpäevas ja suuremas annuses küülikutele (fosnetupitandi puhul 9 korda rohkem inimese AUC-st ja netupitandi puhul 0,4 korda suurem inimese AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) organogeneesi ajal täheldati resorbeerumiste suurenemist. Küülikutel annuste 3 mg/kg ööpäevas (fosnetupitandi puhul 5,4 korda suurem inimese AUC-st ja netupitandi puhul 0,4 korda suurem inimese AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) toimeid ei täheldatud. 39 mg/kg fosnetupitandi igapäevane intravenoosne manustamine

rottidele (3 korda suurem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) organogeneesi ajal laktatsiooni kaudu põhjustas järglastel küpsemisel väiksemat sünnikaalu ja füüsilise arengu aeglustumist (kõrvalihase eraldumine, silmade avanemine ja eesnaha eraldumine). Neid toimeid seostati toksilisuse tekkimisega emasloomal (kaaluübe vähenemine ja toidu tarbimine). Järglastel ega emasloomadel annuse 13 mg/kg ööpäevas (2 korda rohkem netupitandi AUC-st inimesel soovitatava ühekordse annuse korral, mis manustatakse iga keemiaravi tsükliga) kasutamisel toimeid ei täheldatud.

Fosnetupitandi-palonosetrooni kombinatsioon

Intravenoosne ja intraarteriaalne manustamine küülikutele: kliinilistest nähtudest täheldati väga kergelt kuni kergelt punetust. Mikroskoobiga uurimisel muutusi ei täheldatud.

Paravenoosne manustamine (tahtmatu kliiniline manustamistee / väär manustamine) küülikutele: kliinilistest nähtudest täheldati väga kergelt kuni kergelt punetust ja väga kergelt turset. Mikroskoobiga uurimisel täheldati nahal kroonilist põletikku (kerge mõõdukani) ja epidermise hüperplaasiat (minimaalsest kergeni).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool

Dinaatriumedetaat (E386)

Naatriumhüdrokksiid (E524) (pH kohandamiseks)

Vesinikkloriidhape (E507) (i.m. pH kohandamiseks)

Vesi

6.2 Sobimatus

Akynzeo infusioonilahuse kontsentratsioon ei ühildu kahevalentseid katioone (nt Ca^{2+} , Mg^{2+}) sisalduvate lahustega, kaasa arvatud Hartmanni lahus ja Ringeri laktaadilahus.

Akynzeo infusioonilahuse kontsentratsiooni ei tohi infundeerida samaaegselt või segatuna teiste intravenoossete ainete, lisandite või ravimitega, millega ühildumine ei ole tõestatud. Kui sama intravenoosset liini kasutatakse mitme ravimi järjestikuseks infundeerimiseks, tuleb liini enne ja pärast Akynzeo infusiooni loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Lahjendatud lahust tuleb hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ravimi kasutusaegne keemiline, füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus pärast lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuselised 20 ml klaasist viaalid 20 mm kummist punnkorgi ja 20 mm alumiiniumist sulguriga. Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Akynzeo tuleb enne manustamist lahjendada.

Akynzeo valmistamine

1. samm	Valmistage aseptiliselt ette infusiooniviaal või -kott, milles on 30 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
2. samm	Tõmmake aseptiliselt kogu kontsentraadi maht AKYNZEO viaalist välja ja kandke see infusiooniviaali või -kotti, milles on 30 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, saades kogumahuks 50 ml.
3. samm	Enne manustamist kontrollige lõplikku lahjendatud lahust osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes. Osakeste ja/või värvimuutuste täheldamisel visake viaal või kott ära.

Akynzeod ei tohi lahjendada ega segada lahustega, millega füüsikalist ja keemilist ühildumist ei ole tõestatud (vt lõik 6.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. mai 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. Jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kõvakapslid
netupitant/palonosetroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 300 milligrammi netupitanti ja 0,5 milligrammi palonosetrooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi ja sorbitooli (E420). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

1 kõvakapsel
4 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/001 1 kõvakapsel
EU/1/15/1001/002 4 x 1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

akynzeo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kõvakapslid
netupitant/palonosetroon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Helsinn

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
fosnetupitant/palonosetroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti (fosnetupitantkloriidi vesinikkloriidina), mis vastab 197,5 mg netupitandile, ja 0,25 mg palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 4,7 mg fosnetupitanti, mis vastab 3,95 mg netupitandile, ning 0,005 mg palonosetrooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka mannitooli, dinaatriumedetaati, naatriumhüdroksiidi ja vesinikkloriidhapet.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahustamist ja lahjendamist: 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
fosnetupitant/palonosetroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti (fosnetupitantkloriidi vesinikkloriidina), mis vastab 197,5 mg netupitandile, ja 0,25 mg palonosetrooni (vesinikkloriidina).

Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 4,7 mg fosnetupitanti, mis vastab 3,95 mg netupitandile, ning 0,005 mg palonosetrooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka mannitooli, dinaatriumedetaati, naatriumhüdroksiidi ja vesinikkloriidhapet.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
i.v. pärast lahustamist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahustamist ja lahjendamist: 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraat
fosnetupitant/palonosetroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti (fosnetupitantkloriidi vesinikkloriidina), mis vastab 197,5 mg netupitandile, ja 0,25 mg palonosetrooni (vesinikkloriidina).
Üks ml lahuse kontsentraati sisaldab 11,75 mg fosnetupitanti, mis vastab 9,87 mg netupitandile, ja 0,0125 mg palonosetrooni.

Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 4,7 mg fosnetupitanti, mis vastab 3,95 mg netupitandile, ning 0,005 mg palonosetrooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka mannitooli, dinaatriumedetaati, naatriumhüdroksiidi vesinikkloriidhapet ja vett.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist: 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraat
fosnetupitant/palonosetroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti (fosnetupitantkloriidi vesinikkloriidina), mis vastab 197,5 mg netupitandile, ja 0,25 mg palonosetrooni (vesinikkloriidina).
Üks ml lahuse kontsentraati sisaldab 11,75 mg fosnetupitanti, mis vastab 9,87 mg netupitandile, ja 0,0125 mg palonosetrooni.

Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 4,7 mg fosnetupitanti, mis vastab 3,95 mg netupitandile, ning 0,005 mg palonosetrooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka mannitooli, dinaatriumedetaati, naatriumhüdrosiidi, vesinikkloriidhapet ja vett.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
i.v. pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist: 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1001/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kõvakapslid netupitant/palonosetroon

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Akynzeo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Akynzeo võtmist
3. Kuidas Akynzeod võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Akynzeod säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Akynzeo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Akynzeo

Akynzeo sisaldab kahte ravimit (toimeainet), milleks on:

- netupitant;
- palonosetroon.

Milleks Akynzeod kasutatakse

Akynzeod kasutatakse vähiga täiskasvanutel iivelduse või oksendamise ennetamiseks vähiravi (kemoterapia ehk keemiaravi) ajal.

Kuidas Akynzeo toimib

Kemoterapia ravimite mõjul võib organism vabastada aineid, mida nimetatakse serotoniiniks ja substantsiks P. See stimuleerib ajus asuvat oksekeskust, millega kaasneb iiveldus või oksendamine. Akynzeos sisalduvad toimeained seonduvad nende närvisüsteemis olevate retseptoritega, mille vahendusel serotoniin ja substants P toimivad: netupitant (NK₁ retseptori antagonist) blokeerib substantsi P retseptoreid ja palonosetroon (5-HT₃ retseptori antagonist) blokeerib serotoniini teatavaid retseptoreid. Substantsi P ja serotoniini toimet sel viisil blokeerides aitavad need ravimid vältida oksekeskuse stimulatsiooni ning sellega kaasnevat iiveldust.

2. Mida on vaja teada enne Akynzeo võtmist

Akynzeod ei tohi võtta:

- kui olete netupitandi või palonosetrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega;
- kui olete rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Akynzeo võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on probleeme maksaga;

- teil on soolesulgus või teil on varem esinenud kõhukinnisust;
- teil või mõnel teie lähisugulastest on esinenud südamehäiret, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks;
- teil on teisi südamehäireid;
- teile on öeldud, et teil on veres olevate mineraalide (näiteks kaaliumi ja magneesiumi) tasakaaluhäire, mida ei ole korrigeeritud.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Akynzeo võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Akynzeod ei tohi võtta lapsed ja alla 18-aastased noorukid.

Muud ravimid ja Akynzeo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kindlasti, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- depressiooni või ärevuse leevendamiseks ette nähtud ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks – näiteks fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam või esitsitalopraam;
- depressiooni või ärevuse leevendamiseks ette nähtud ravimid, mida nimetatakse serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoriteks – näiteks venlafaksiin või duloksetiin.

Teatage ka oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest arst võib pidada vajalikuks teise ravimi annust muuta:

- ravimid, mis võivad põhjustada südame löögisageduse häireid – näiteks amiodaroon, nikardipiin, kinidiin, moksifloksatsiin, haloperidool, kloorpromasiin, kvetiapiin, tioridasiin või domperidoon;
- kitsa terapeutilise vahemikuga ravimid, mida metaboliseerib põhiliselt CYP3A4, näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, diergotamiin, ergotamiin, fentanüül ja kinidiin;
- mõned kemoterapia ravimid – näiteks dotsetakseel või etoposiid;
- erütromütsiin – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste ravimiseks;
- midasolaam – rahusti, mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks;
- deksametasoon – ravim, mida võidakse kasutada iivelduse ja oksendamise ravimiseks;
- ketokonasool – Cushingi sündroomi ravimiseks;
- rifampitsiin – ravim, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste nakkuste ravimiseks.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Akynzeo võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge võtke Akynzeod, kui olete rase või fertiilses eas naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge imetage Akynzeo võtmise ajal. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võite pärast Akynzeo võtmist tunda peapööritust või väsimust. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

Akynzeo sisaldab sahharoosi, sorbitooli (E420) ja naatriumi ning võib sisaldada üliväikeses koguses sojat.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab 7 mg sorbitooli (E420) ühes kõvakapslis.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Ravim võib sisaldada väheses koguses sojast saadud letsitiini. Kui olete maapähkli või soja suhtes allergiline, ärge seda ravimit kasutage.

3. Kuidas Akynzeod võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju võtta

- Soovitav annus on üks kapsel (üks kapsel sisaldab 300 mg netupitanti ja 0,5 mg palonosetroni).
- Võtke kapsel ligikaudu 1 tund enne kemoteeraapia tsükli algust.
- Akynzeod võib võtta toidukordadest sõltumatult.

Akynzeod võetakse enne kemoteeraapiat, et ennetada iiveldust ja oksendamist. Ärge võtke Akynzeod pärast kemoteeraapiat, välja arvatud juhul, kui peate alustama järgmist kemoteeraapia tsükli.

Kui te võtate Akynzeod rohkem, kui ette nähtud

Tavaline annus on 1 kapsel. Kui arvate, et võtsite ravimit rohkem kui ette nähtud, teavitage sellest viivitamatult oma arsti. Üleannustamise sümptomid võivad olla peavalu, pearinglus, kõhukinnisus, ärevus, südamepekslemine, eufooriline meeleolu ja säärevalu.

Kui te unustate Akynzeod võtta

Kui arvate, et unustasite annuse võtmata, teavitage sellest viivitamatult oma arsti.

Kui te lõpetate Akynzeo võtmise

Akynzeod võetakse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks kemoteeraapia ajal. Kui te ei soovi Akynzeod võtta, arutage seda oma arstiga. Kui otsustate Akynzeod (või muud sarnast ravimit) mitte võtta, põhjustab kemoteeraapia suurema tõenäosusega iiveldust ja oksendamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Akynzeo võtmine ja teavitage viivitamatult oma arsti, kui täheldate mõnda alljärgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada erakorralist arstiabi.

Väga harv: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st:

- raske allergiline reaktsioon – nähtudeks on nõgestõbi, nahalööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskused, suu, näo, huulte, keele või kõri turse ja mõnikord ka vererõhu alanemine.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui täheldate mõnda alljärgnevatest kõrvaltoimetest.

Sage: (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõhukinnisus;
- väsimus.

Aeg-ajalt: (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- juuste väljalangemine;
- energiapuudus (nõrkustunne);
- söögiisu vähenemine;
- kõrge vererõhk;
- nahapinnast kõrgem sügelev nahalööve (nõgestõbi);
- südamelihaste häired (kardiomüopaatia);
- pearinglus (vertiigo), peapööritus või magamisraskused (unetus);
- maohäired, sealhulgas ebamugavustunne mao piirkonnas, paisumistunne, iiveldus, valu, seedehäired, luksumine, kõhugaasid või kõhulahtisus;
- teatavate ensüümide, sealhulgas vere aluselise fosfataasi ja maksa transaminaaside kõrged tasemed (avalduvad vereanalüüsides);
- neerufunktsiooni hindamisel määratava kreatiini kõrge tase (avaldub vereanalüüsides);
- EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekalded (QT- ja PR-intervalli pikenemine, juhtehäire, tahhükardia ja I astme atrioventrikulaarne blokaad);
- nakkuste vastu võitlevate vere valgeliblede alaliigi, neutrofiilide madal tase (avaldub vereanalüüsides);
- vere valgeliblede kõrge tase (avaldub vereanalüüsides).

Harv: (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- seljavalu, liigesevalu;
- kuumatunne, näo või muude kehapiirkondade punetus (õhetus);
- sügelev nahalööve;
- uimasus;
- unehäired;
- helin kõrvus;
- oksendamine;
- madal vererõhk;
- valu rindkeres (ei ole seotud südamega);
- tuimus, hägune nägemine;
- ootamatu närvivapustus, meeleolumuutus;
- põieinfektsioon ja -põletik (tsüstiit);
- hemorroidid;
- konjunktiviit (teatud tüüpi silmapõletik);
- kaaliumi madal tase (avaldub vereanalüüsides);
- südamerütmi muutused (või häired);
- südameklapi rike (mitraalklapi puudulikkus);
- keelekatt, neelamisraskused, suukuivus, röhitised, ebataoline maitse suus pärast ravimi võtmist;
- vähenenud verevool südamelihasesse (müokardi isheemia);
- ootamatult südamelihasesse vähenenud verevoolule osutav kreatiini fosfokinaasi / kreatiini fosfokinaas MB kõrge tase (avaldub vereanalüüsides);
- südamelihase düsfunktsioonile osutav troponiini kõrge tase (avaldub vereanalüüsides);
- maksa düsfunktsioonile osutav pigmendi bilirubiini kõrge tase (avaldub vereanalüüsides);
- kõrged müoglobiinisaldused – mis näitavad lihase kahjustust (vereanalüüsides);
- vere kõrged kusi happesisaldused – mis näitavad neerude funktsioonihäiret (vereanalüüsides);

- organismil haiguse vastu võidelda aitavate vere valgeliblede alaliigi, lümfotsüütide kõrge tase (avaldub vereanalüüsides);
- vere valgeliblede madal tase (avaldub vereanalüüsides);
- EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekalded (nimetusega ST-segmendi depressioon, ST-T segmendi kõrvalekalle, Hisi kimbu parema/vasaku sääre blokaad ja II astme atrioventrikulaarne blokaad).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Akynzeod säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast tähist „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Akynzeo sisaldab

- Toimeained on palonosetron ja netupitant. Üks kõvakapsel sisaldab kolme tabletti (300 mg netupitanti) ja ühte pehmekapslit (palonosetronvesinikkloriidi koguses, mis vastab 0,5 milligrammile palonosetronile).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E460), sahharooslauriinhappe estrid, povidoon K-30, naatriumkroskarmelloos, hüdreeritud kolloidne ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat, magneesiumstearaat, glütseroolmonokaprülökapaat (I tüüpi), glütserool, polüglütserüüloleaat, puhastatud vesi, butüülhüdrosüanisoos (E320), želatiin, sorbitool (E420), 1,4-sorbitaan, titaandioksiid (E171), šellaki glasuur (osaliselt esterdatud), kollane, punane ja must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520).

See ravim sisaldab sahharoosi, sorbitooli (E420) ja naatriumi ning võib sisaldada sojat – lisateabe saamiseks vt lõik 2.

Kuidas Akynzeo välja näeb ja pakendi sisu

Läbipaistmatud kõvakapslid on valge kapslikeha ja karamellpruuni kapslikaanega, kapslikehale on trükitud „HE1”. Üks pakend sisaldab 1 kapslit alumiiniumblistris või 4 x 1 kapslit perforatsioonilise alumiiniumblistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Lietuva

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber fosnetupitant/palonosetroon

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Akynzeo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Akynzeo saamist
3. Kuidas Akynzeod manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Akynzeod säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Akynzeo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Akynzeo

Akynzeo sisaldab kahte ravimit (toimeainet), milleks on:

- fosnetupitant;
- palonosetroon.

Milleks Akynzeod kasutatakse

Akynzeod kasutatakse vähiga täiskasvanutel iivelduse või oksendamise ennetamiseks vähiravi (kemoterapia ehk keemiaravi) ajal.

Kuidas Akynzeo toimib

Kemoterapia ravimite mõjul võib organism vabastada aineid, mida nimetatakse serotoniiniks ja substantiks P. See stimuleerib ajus asuvat oksekeskust, millega kaasneb iiveldus või oksendamine. Akynzeos sisalduvad toimeained seonduvad nende närvisüsteemis olevate retseptoritega, mille vahendusel serotoniin ja substant P toimivad: fosnetupitant, mis muundub kehas netupitandiks (NK₁ retseptori antagonist), blokeerib substanti P retseptoreid ja palonosetroon (5-HT₃ retseptori antagonist) blokeerib serotoniini teatavaid retseptoreid. Substanti P ja serotoniini toimet sel viisil blokeerides aitavad need ravimid vältida oksekeskuse stimulatsiooni ning sellega kaasnevat iiveldust.

2. Mida on vaja teada enne Akynzeo saamist

Teile ei tohi Akynzeod manustada

- kui olete fosnetupitandi, netupitandi või palonosetrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega;
- kui olete rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Akynzeo saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on probleeme maksaga;
- teil on soolesulgus või teil on varem esinenud kõhukinnisust;
- teil või mõnel teie lähisugulastest on esinenud südamehäiret, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks;

- teil on teisi südamehäireid;
- teile on öeldud, et teil on veres olevate mineraalide (näiteks kaaliumi ja magneesiumi) tasakaaluhäire, mida ei ole korrigeeritud.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Akynzeo saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Akynzeod ei tohi manustada lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Akynzeo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kindlasti, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- depressiooni või ärevuse leevendamiseks ette nähtud ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks – näiteks fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam või estsitalopraam;
- depressiooni või ärevuse leevendamiseks ette nähtud ravimid, mida nimetatakse serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoriteks – näiteks venlafaksiin või duloksetiin.

Teatage ka oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest arst võib pidada vajalikuks teise ravimi annust muuta:

- ravimid, mis võivad põhjustada südame löögisageduse häireid – näiteks amiodaroon, nikardipiin, kinidiin, moksifloksatsiin, haloperidool, kloorpromasiin, kvetiapiin, tioridasiin või domperidoon;
- kitsa terapeutilise vahemikuga ravimid, mida metaboliseerib põhiliselt CYP3A4, näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, diergotamiin, ergotamiin, fentanüül ja kinidiin;
- mõned kemoteeraapia ravimid – näiteks dotsetakseel või etoposiid;
- erütromütsiin – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste ravimiseks;
- midasolaam – rahusti, mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks;
- deksametasoon – ravim, mida võidakse kasutada iivelduse ja oksendamise ravimiseks;
- ketokonasool – Cushingi sündroomi ravimiseks;
- rifampitsiin – ravim, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste nakkuste ravimiseks.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Akynzeo saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Teile ei tohi Akynzeod manustada, kui olete rase või fertiilses eas naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge imetage Akynzeo saamise ajal. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võite pärast Akynzeo saamist tunda pearinglust või väsimust. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

Akynzeo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 24,8 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,24%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Pärast lahustamist ja lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab lõplik lahus ligikaudu 202 mg naatriumi annuse kohta. See on võrdne 10,1%-ga naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Akynzeod manustatakse

Akynzeo soovitatav annus on üks viaal (üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti ja 0,25 mg palonosetrooni) teie keemiaravi 1. päeval.

- Enne kasutamist pulber lahustatakse ja lahjendatakse.
- Akynzeod manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Akynzeod manustatakse tilkinfusioonina (intravenoosne infusioon) ligikaudu 30 minutit enne teie keemiaravi algust.

Arst annab teile ka teisi ravimeid, sealhulgas kortikosteroide (näiteks deksametasooni), iivelduse ja oksendamise vältimiseks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui Akynzeo manustamine teile lõpetatakse

Akynzeod manustatakse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks kemoterapia ajal. Kui te ei soovi Akynzeod saada, arutage seda oma arstiga. Kui otsustate Akynzeod (või muud sarnast ravimit) mitte saada, põhjustab kemoterapia suurema tõenäosusega iiveldust ja oksendamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Akynzeo saamine ja teavitage viivitamatult oma arsti, kui täheldate mõnda alljärgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada erakorralist arstiabi.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- raske allergiline reaktsioon – nähtudeks on nõgestõbi, nahalööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskused, suu, näo, huulte, keele või kõri turse ja mõnikord ka vererõhu alanemine.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui täheldate mõnda alljärgnevatest kõrvaltoimetest.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõhukinnisus;
- väsimus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- juuste väljalangemine;
- energiapuudus (nõrkustunne);
- söögiisu vähenemine;
- kõrge vererõhk;
- nahapinnast kõrgem sügelev nahalööve (nõgestõbi);
- südamelihaste häired (kardiomiopaatia);
- pearinglus (vertiigo), pearinglus või magamisraskused (unetus);
- maohäired, sealhulgas ebamugavustunne mao piirkonnas, paisumistunne, iiveldus, valu, seedehäired, luksumine, kõhugaasid või kõhulahtisus;

- teatavate ensüümide, sealhulgas vere aluselise fosfataasi ja maksa transaminaaside kõrged tasemed (avalduvad vereanalüüsides);
- neerufunktsiooni hindamisel määratava kreatiniini kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekalded (QT- ja PR-intervalli pikenemine, juhtehäire, tahhükardia ja I astme atrioventrikulaarne blokaad);
- nakkuste vastu võitlevate vere valgeliblede alaliigi, neutrofiilide madal tase (avalduvad vereanalüüsides);
- vere valgeliblede kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides).

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- seljavalu, liigesevalu;
- kuumatunne, näo või muu nahapiirkonna punetus (õhetus);
- sügelev nahalööve;
- uimasus;
- unehäired;
- kohin kõrvus;
- oksendamine;
- madal vererõhk;
- valu rindkeres (ei ole seotud südamega);
- tuimus, hägune nägemine;
- ootamatu närvivapustus, meeleolumuutus;
- põieinfektsioon ja -põletik (tsüstiit);
- hemorroidid;
- konjunktiviit (teatud tüüpi silmapõletik);
- kaaliumi madal tase (avalduvad vereanalüüsides);
- südamerütmi muutused (või häired);
- südameklapi rike (mitraalklapi puudulikkus);
- keelekatt, neelamisraskused, suukuivus, röhitised, ebataoline maitse suus pärast ravimi võtmist;
- vähenenud verevool südamelihasesse (müokardi isheemia);
- ootamatult südamelihasesse vähenenud verevoolule osutav kreatiini fosfokinaasi / kreatiini fosfokinaas MB kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- südamelihase düsfunktsioonile osutav troponiini kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- maksa düsfunktsioonile osutav pigmendi bilirubiini kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- kõrged müoglobiinisaldused – mis näitavad lihase kahjustust (vereanalüüsides);
- vere kõrged kusiappesisaldused – mis näitavad neerude funktsioonihäiret (vereanalüüsides);
- organismil haiguse vastu võidelda aitavate vere valgeliblede alaliigi, lümfotsüütide kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- vere valgeliblede madal tase (avalduvad vereanalüüsides);
- EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekalded (nimetusega ST-segmendi depressioon, ST-T segmendi kõrvalekalle, Hisi kimbu parema/vasaku sääre blokaad ja II astme atrioventrikulaarne blokaad).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Akynzeod säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast tähist „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
- Aeg lahustamisest kuni infusiooni alustamiseni ei tohi ületada 24 tundi. Hoidke lahustatud lahust ja lahjendatud valmislahust temperatuuril alla 25 °C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Akynzeo sisaldab

- Toimeained on fosnetupitant ja palonoseteroon. Üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti ja 0,25 milligrammi palonosetroomi.
- Teised koostisosad on mannitool, dinaatriumedetaat (E386), naatriumhüdroksiid (E524), lahjendatud vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks).

See ravim sisaldab naatriumi, lisateavet vt lõigust 2.

Kuidas Akynzeo välja näeb ja pakendi sisu

Akynzeo infusioonilahuse kontsentraadi pulber on steriilne, valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber, mida tarnitakse pakendis, milles on üks I tüüpi klaasist viaal silikoonitud kummist punnkorgi ja alumiiniumsulguriga. Iga viaal sisaldab üht annust.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

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

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised Akynzeo 235 mg/0,25 mg lahustamiseks ja lahjendamiseks

Akynzeo valmistamine

1. samm	Süstige aseptiliselt viaali 20 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Lisage lahustit viaali kindlasti vastu viaali seina ja ärge sisestage joana, et mitte vahtu tekitada. Keerutage viaali ettevaatlikult. Enne lahusti lahjendamist infusioonikotis tuleb pulber lahustada.
---------	---

2. samm	Valmistage aseptiliselt ette infusiooniviaal või -kott, mis on täidetud 30 ml 5% glükoosi süstelahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
3. samm	Lahjendada tuleb kohe pärast lahustamist (1. sammu kohaselt). Tõmmake aseptiliselt kogu lahustatud lahuse maht AKYNZEO viaalist välja ja kandke see infusiooniviaali või -kotti, milles on 30 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, saades kogumahuks 50 ml.
4. samm	Pöörake viaali või kotti ettevaatlikult alaspidi kuni täieliku lahustumiseni.
5. samm	Enne manustamist kontrollige lõplikku lahjendatud lahust osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes. Osakeste ja/või värvimuutuste täheldamisel visake viaal või kott ära.

Lõplik lahustatud ja lahjendatud lahus püsib stabiilsena 24 tundi temperatuuril 25 °C.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja konteiner seda võimaldavad.

Lahustatud lahus sarnaneb väliselt lahjendile.

Visake lahuse jääk ja materjalijäägid ära. Kasutatud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Akynzeod ei tohi lahustada ega segada lahustega, millega füüsikalist ja keemilist ühildumist ei ole tõestatud (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 6.2).

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infusioonilahuse kontsentraat fosnetupitant/palonosetroon

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Akynzeo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Akynzeo saamist
3. Kuidas Akynzeod manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Akynzeod säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Akynzeo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Akynzeo

Akynzeo sisaldab kahte ravimit (toimeainet), milleks on:

- fosnetupitant;
- palonosetroon.

Milleks Akynzeod kasutatakse

Akynzeod kasutatakse vähiga täiskasvanutel iivelduse või oksendamise ennetamiseks vähiravi (kemoterapia ehk keemiaravi) ajal.

Kuidas Akynzeo toimib

Kemoterapia ravimite mõjul võib organism vabastada aineid, mida nimetatakse serotoniiniks ja substantiks P. See stimuleerib ajus asuvat oksekeskust, millega kaasneb iiveldus või oksendamine. Akynzeos sisalduvad toimeained seonduvad nende närvisüsteemis olevate retseptoritega, mille vahendusel serotoniin ja substant P toimivad: fosnetupitant, mis muundub kehas netupitandiks (NK₁ retseptori antagonist), blokeerib substanti P retseptoreid ja palonosetroon (5-HT₃ retseptori antagonist) blokeerib serotoniini teatavaid retseptoreid. Substanti P ja serotoniini toimet sel viisil blokeerides aitavad need ravimid vältida oksekeskuse stimulatsiooni ning sellega kaasnevat iiveldust.

2. Mida on vaja teada enne Akynzeo saamist

Teile ei tohi Akynzeod manustada

- kui olete fosnetupitandi, netupitandi või palonosetrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega;
- kui olete rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Akynzeo saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on probleeme maksaga;
- teil on soolesulgus või teil on varem esinenud kõhukinnisust;
- teil või mõnel teie lähisugulastest on esinenud südamehäiret, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks;

- teil on teisi südamehäireid;
- teile on öeldud, et teil on veres olevate mineraalide (näiteks kaaliumi ja magneesiumi) tasakaaluhäire, mida ei ole korrigeeritud.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Akynzeo saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Akynzeod ei tohi manustada lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Akynzeo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kindlasti, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- depressiooni või ärevuse leevendamiseks ette nähtud ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks – näiteks fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin, tsitalopraam või esitsitalopraam;
- depressiooni või ärevuse leevendamiseks ette nähtud ravimid, mida nimetatakse serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoriteks – näiteks venlafaksiin või duloksetiin.

Teatage ka oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest arst võib pidada vajalikuks teise ravimi annust muuta:

- ravimid, mis võivad põhjustada südame löögisageduse häireid – näiteks amiodaroon, nikardipiin, kinidiin, moksifloksatsiin, haloperidool, kloorpromasiin, kvetiapiin, tioridasiin või domperidoon;
- kitsa terapeutilise vahemikuga ravimid, mida metaboliseerib põhiliselt CYP3A4, näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, diergotamiin, ergotamiin, fentanüül ja kinidiin;
- mõned kemoterapia ravimid – näiteks dotsetakseel või etoposiid;
- erütromütsiin – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste ravimiseks;
- midasolaam – rahusti, mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks;
- deksametasoon – ravim, mida võidakse kasutada iivelduse ja oksendamise ravimiseks;
- ketokonasool – Cushingi sündroomi ravimiseks;
- rifampitsiin – ravim, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste nakkuste ravimiseks.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Akynzeo saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Teile ei tohi Akynzeod manustada, kui olete rase või fertiilses eas naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge imetage Akynzeo saamise ajal. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võite pärast Akynzeo saamist tunda pearinglust või väsimust. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

Akynzeo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 24,4 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,22%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab lõplik lahus ligikaudu 202 mg naatriumi annuse kohta. See on võrdne 10,1%-ga naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Akynzeod manustatakse

Akynzeo soovitatav annus on üks viaal (üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti ja 0,25 mg palonosetroni) teie keemiaravi 1. päeval.

- Enne kasutamist kontsentraat lahjendatakse.
- Akynzeod manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Akynzeod manustatakse tilkinfusioonina (intravenoosne infusioon) ligikaudu 30 minutit enne teie keemiaravi algust.

Arst annab teile ka teisi ravimeid, sealhulgas kortikosteroide (näiteks deksametasooni), iivelduse ja oksendamise vältimiseks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui Akynzeo manustamine teile lõpetatakse

Akynzeod manustatakse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks kemoterapia ajal. Kui te ei soovi Akynzeod saada, arutage seda oma arstiga. Kui otsustate Akynzeod (või muud sarnast ravimit) mitte saada, põhjustab kemoterapia suurema tõenäosusega iiveldust ja oksendamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Akynzeo saamine ja teavitage viivitamatult oma arsti, kui täheldate mõnda alljärgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada erakorralist arstiabi.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- raske allergiline reaktsioon – nähtudeks on nõgestõbi, nahalööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskused, suu, näo, huulte, keele või kõri turse ja mõnikord ka vererõhu alanemine.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui täheldate mõnda alljärgnevatest kõrvaltoimetest.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõhukinnisus;
- väsimus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- juuste väljalangemine;
- energiapuudus (nõrkustunne);
- söögiisu vähenemine;
- kõrge vererõhk;
- nahapinnast kõrgem sügelev nahalööve (nõgestõbi);
- südamelihaste häired (kardiomiopaatia);
- pearinglus (vertiigo), pearinglus või magamiskõhatus (unetus);
- maohäired, sealhulgas ebamugavustunne mao piirkonnas, paisumistunne, iiveldus, valu, seedehäired, luksumine, kõhugaasid või kõhulahtisus;

- teatavate ensüümide, sealhulgas vere aluselise fosfataasi ja maksa transaminaaside kõrged tasemed (avalduvad vereanalüüsides);
- neerufunktsiooni hindamisel määratava kreatiniini kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekalded (QT- ja PR-intervalli pikenemine, juhtehäire, tahhükardia ja I astme atrioventrikulaarne blokaad);
- nakkuste vastu võitlevate vere valgeliblede alaliigi, neutrofiilide madal tase (avalduvad vereanalüüsides);
- vere valgeliblede kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides).

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- seljavalu, liigesevalu;
- kuumatunne, näo või muu nahapiirkonna punetus (õhetus);
- sügelev nahalööve;
- uimasus;
- unehäired;
- kohin kõrvus;
- oksendamine;
- madal vererõhk;
- valu rindkeres (ei ole seotud südamega);
- tuimus, hägune nägemine;
- ootamatu närvivapustus, meeleolumuutus;
- põieinfektsioon ja -põletik (tsüstiit);
- hemorroidid;
- konjunktiviit (teatud tüüpi silmapõletik);
- kaaliumi madal tase (avalduvad vereanalüüsides);
- südamerütmi muutused (või häired);
- südameklapi rike (mitraalklapi puudulikkus);
- keelekatt, neelamisraskused, suukuivus, rõhitised, ebatavaline maitse suus pärast ravimi võtmist;
- vähenenud verevool südamelihasesse (müokardi isheemia);
- ootamatult südamelihasesse vähenenud verevoolule osutav kreatiini fosfokinaasi / kreatiini fosfokinaas MB kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- südamelihase düsfunktsioonile osutav troponiini kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- maksa düsfunktsioonile osutav pigmendi bilirubiini kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- kõrged müoglobiinisaldused – mis näitavad lihase kahjustust (vereanalüüsides);
- vere kõrged kusiappesisaldused – mis näitavad neerude funktsioonihäiret (vereanalüüsides);
- organismil haiguse vastu võidelda aitavate vere valgeliblede alaliigi, lümfotsüütide kõrge tase (avalduvad vereanalüüsides);
- vere valgeliblede madal tase (avalduvad vereanalüüsides);
- EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekalded (nimetusega ST-segmendi depressioon, ST-T segmendi kõrvalekalle, Hisi kimbu parema/vasaku sääre blokaad ja II astme atrioventrikulaarne blokaad).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Akynzeod säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast tähist „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
- Aeg lahjendamisest kuni infusiooni alustamiseni ei tohi ületada 24 tundi. Hoidke lahjendatud valmislahust temperatuuril alla 25 °C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Akynzeo sisaldab

- Toimeained on fosnetupitant ja palonoseteroon. Üks viaal sisaldab 235 mg fosnetupitanti ja 0,25 milligrammi palonosetroomi.
- Teised koostisosad on mannitool, dinaatriumedetaat (E386), naatriumhüdroksiid (E524), lahjendatud vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks) ja vesi.

Kuidas Akynzeo välja näeb ja pakendi sisu

Akynzeo infusioonilahuse kontsentratsioon on steriilne, selge, värvitu kuni kollakas lahus, mida tarnitakse pakendis, milles on üks üheannuseline 20 ml I tüüpi klaasist viaal silikoonitud klorobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumsulguriga. Iga viaal sisaldab üht annust.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja ja tootja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

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

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised Akynzeo 235 mg/0,25 mg lahjendamiseks

Akynzeo valmistamine

1. samm	Valmistage aseptiliselt ette infusiooniviaal või kott, milles on 20 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
2. samm	Tõmmake aseptiliselt kogu kontsentraadi maht AKYNZEO viaalist välja ja kandke see infusiooniviaali või -kotti, milles on 30 ml 5% glükoosi süstelahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, saades kogumahuks 50 ml.
3. samm	Enne manustamist kontrollige lõplikku lahjendatud lahust osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes. Osakeste ja/või värvimuutuste täheldamisel visake viaal või kott ära.

Lõplik lahjendatud lahus püsib stabiilsena 24 tundi temperatuuril 25 °C.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja konteiner seda võimaldavad.

Lahjendatud lahus sarnaneb väliselt lahjendile.

Visake lahuse jääk ja materjalijäägid ära. Kasutatud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Akynzeod ei tohi lahjendada ega segada lahustega, millega füüsikalist ja keemilist ühildumist ei ole tõestatud (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 6.2).