

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 300 mg netupitanta i 0,5 mg palonozetrona u obliku palonozetronklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 7 mg sorbitola (E420) i 20 mg saharoze. Također, može u tragovima sadržavati lecitin koji se dobiva iz soje.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Neprozirna želatinska kapsula veličine „0“ (duljina 21,7 mm), s bijelim tijelom i kapicom boje karamele te oznakom „HE1“ otisnutom na tijelu kapsule. Tvrda kapsula napunjena je s tri tablete i jednom mekom kapsulom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akynzeo je indiciran u odraslih za:

- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka na bazi cisplatina
- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednu kapsulu od 300 mg/0,5 mg treba primijeniti otprilike jedan sat prije početka svakog ciklusa kemoterapije.

Kad se primjenjuje istovremeno s netupitant/palonozetron kapsulama, preporučena doza peroralnog deksametazona treba biti snižena za približno 50 % (vidjeti dio 4.5 i raspored primjene u kliničkim ispitivanjima u dijelu 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze. Potreban je oprez kada se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika starijih od 75 godina zbog dugog poluvijeka djelatnih tvari i ograničenog iskustva s tom populacijom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu. Izlučivanje netupitanta putem bubrega je zanemarivo. Blago do umjereno oštećenje funkcije

bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se za približno 28 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Farmakokinetika palonozetrona ili netupitanta nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza, te nema podataka o djelotvornosti ili sigurnosti primjene netupitant/palonozetron kapsula u tih bolesnika. Stoga treba izbjegavati primjenu u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat 5-8). Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9) postoje ograničeni podaci. Budući da se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može povezati s povećanom izloženosti netupitantu, u tih se bolesnika ovaj lijek mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Akynzeo kapsula u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tvrdu kapsulu treba progutati cijelu i neotvorenu jer sadrži 4 zasebne farmaceutske komponente koje treba primijeniti istodobno.

Može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Konstipacija

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska stolice kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Serotoninski sindrom

Bilo je izvješća o serotoninskom sindromu uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)). Savjetuje se odgovarajuće promatranje bolesnika zbog simptoma sličnih serotoninskom sindromu (vidjeti dio 4.8).

Produljenje QT intervala

EKG ispitivanje provedeno je u zdravih odraslih dobrovoljaca, muškaraca i žena, s peroralnim netupitantom u dozi od 200 mg ili 600 mg primijenjeno u kombinaciji s peroralnim palonozetronom od 0,5 mg odnosno 1,5 mg. Ispitivanje nije dokazalo klinički važne učinke na EKG parametre: najveća točkovna procjena QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je 7,0 ms (gornja granica jednostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti 8,8 ms), opažena 16 sati nakon primjene suprat terapijskih doza (600 mg netupitanta i 1,5 mg palonozetrona). Gornja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti točkovne procjene QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost

bila je neprekidno unutar 10 ms u svim vremenskim točkama tijekom 2 dana poslije primjene ispitivane tvari.

Međutim, budući da netupitant/palozetron kapsule sadrže antagonist receptora 5-HT₃, potreban je oprez kad se istovremeno primjenjuju lijekovi koji produljuju QT interval ili u bolesnika koji imaju ili u kojih bi se moglo razviti produljenje QT intervala. Ova stanja uključuju bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenog QT intervala, poremećajem elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijom, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili poremećaja elektrolita. Prije primjene potrebno je korigirati hipokalemiju i hipomagnezemiju.

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer su podaci u tih bolesnika ograničeni.

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istovremeno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju primarno putem CYP3A4 te imaju usku terapijsku širinu (vidjeti dio 4.5).

Kemoterapijski lijekovi koji su supstrati za CYP3A4

Netupitant je umjereni inhibitor CYP3A4 i može povećati izloženost kemoterapijskim lijekovima koji su supstrati za CYP3A4, npr. docetaksel (vidjeti dio 4.5). Stoga je bolesnike potrebno nadzirati zbog povećane toksičnosti kemoterapijskih lijekova koji su supstrati za CYP3A4, uključujući irinotekan. Nadalje, netupitant može također utjecati na djelotvornost kemoterapijskih lijekova kojima je potrebna metabolička aktivacija pomoću izoenzima CYP3A4.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 7 mg sorbitola (E420) u jednoj tvrdoj kapsuli. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (E420) (ili fruktozu) te unos sorbitola (E420) (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola (E420) (ili fruktoze) u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Ovaj lijek također sadrži 20 mg saharoze u jednoj kapsuli. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Također, može u tragovima sadržavati lecitin koji se dobiva iz soje. Stoga bolesnike s poznatom preosjetljivošću na kikiriki ili soju treba pomno nadzirati na znakove alergijske reakcije (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kada se netupitant/palozetron kapsule uzimaju istovremeno s drugim inhibitorom CYP3A4, koncentracije netupitanta u plazmi mogu biti povišene. Kada se ovaj lijek uzima istovremeno s lijekovima koji induciraju aktivnost CYP3A4, koncentracije netupitanta u plazmi mogu biti snižene, a to može rezultirati smanjenom djelotvornošću. Ovaj lijek može povećati plazmatske koncentracije istovremeno primjenjivanih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4.

U ljudi, netupitant se eliminira uglavnom metabolizmom u jetri posredovanim pomoću CYP3A4 uz minimalno izlučivanje putem bubrega. U dozi od 300 mg netupitant je u ljudi supstrat i umjereni inhibitor CYP3A4. Palozetron se iz tijela eliminira i izlučivanjem putem bubrega i metaboličkim putevima, s tim da kod izlučivanja metaboličkim putevima posreduje više enzima CYP-a. Palozetron se uglavnom metabolizira putem CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palozetron ne inhibira niti ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički važnim koncentracijama.

Interakcija između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona:

Između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona nisu opažene klinički važne farmakokinetičke interakcije.

Interakcija sa supstratima izoenzima CYP3A4:

Deksametazon

Istovremena primjena jedne doze netupitanta od 300 mg s režimom deksametazona (20 mg 1. dana, a zatim 8 mg dvaput na dan od 2. do 4. dana) značajno je povećala izloženost deksametazonu na način ovisan o vremenu i dozi. Kod istovremene primjene netupitanta od 300 mg, vrijednosti AUC_{0-24} (1. dan), AUC_{24-36} (2. dan) i AUC_{84-108} te $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povećale su se 2,4 puta. Kada se davao u kombinaciji s deksametazonom, farmakokinetički profil netupitanta bio je nepromijenjen.

S obzirom na to, doza peroralnog deksametazona treba biti smanjena za otprilike 50 % kada se primjenjuje istovremeno s netupitant/palonozetron kapsulama (vidjeti dio 4.2).

Kemoterapijski lijekovi (docetaksel, etopozid, ciklofosfamid)

Kod istovremene primjene s netupitant/palonozetron kapsulama, izloženost docetakselu povećala se 37 %, a etopozidu 21 %. Takav učinak nije opažen s ciklofosfamidom nakon istovremene primjene s netupitantom.

Oralna kontracepcija

Kad su se netupitant/palonozetron kapsule davale s jednom peroralnom dozom od 60 µg etinilestradiola i 300 µg levonorgestrela, nisu imale značajan učinak na AUC etinilestradiola i povećale su AUC levonorgestrela za 1,4 puta; klinički učinci na djelotvornost hormonskih kontraceptiva nisu vjerojatni. Nisu opažene značajne promjene farmakokinetike netupitanta i palonozetrona.

Eritromicin i midazolam

Izloženost eritromicinu povećala se približno 1,3 puta, a midazolamu 2,4 puta kada je svaki od njih primijenjen istovremeno s netupitantom. Ti se učinci nisu smatrali klinički značajnima. Kod istovremene primjene bilo midazolama bilo eritromicina, farmakokinetički profil netupitanta ostao je nepromijenjen. Mogući učinci povećanih plazmatskih koncentracija midazolama ili drugih benzodiazepina metaboliziranih putem CYP3A4 (alprazolam, triazolam) moraju se uzeti u obzir kada se te djelatne tvari primjenjuju istovremeno s netupitant/palonozetron kapsulama.

Serotoninergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o serotoninском sindromu nakon istovremene primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući SSRI-jeve kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram i SNRI-jeve kao što su venlafaksin ili duloksetin) (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant se metabolizira uglavnom putem CYP3A4; stoga istovremena primjena s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju aktivnost CYP3A4 može utjecati na koncentraciju netupitanta u plazmi. Zbog toga istovremenoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupati oprezno, a istovremenu primjenu s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom) treba izbjegavati. Nadalje, ovaj lijek treba s oprezom davati bolesnicima koji istovremeno peroralno primaju djelatne tvari uske terapijske širine koje se primarno metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin.

Učinak ketokonazola i rifampicina

Primjena ketokonazola, inhibitora CYP3A4, s netupitant/palonozetron kapsulama povećala je AUC netupitanta 1,8 puta, a C_{max} 1,3 puta u usporedbi s primjenom samo netupitant/palonozetron kapsula. Istovremena primjena ketokonazola nije utjecala na farmakokinetiku palonozetrona.

Primjena rifampicina, induktora CYP3A4, sa samim Akynzeom smanjila je AUC netupitanta 5,2 puta, a C_{max} 2,6 puta. Istovremena primjena rifampicina nije utjecala na farmakokinetiku palonozetrona. Stoga istovremenoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupati oprezno, a istovremenu primjenu s jakim induktorima (npr. rifampicinom) treba izbjegavati.

Dodatne interakcije

Nije vjerojatna interakcija između netupitant/palonozetron kapsula i lijekova koji su supstrati P-gp-a. Netupitant nije supstrat P-gp-a. Kada je netupitant primijenjen 8. dana u 12-dnevnom režimu digoksina, nisu opažene promjene u farmakokinetici digoksina.

Nije vjerojatno da će netupitant i njegovi metaboliti inhibirati efluksni prijenosnik BCRP i izoenzim glukuronidacije UGT2B7 i, ako se to dogodi, od male je kliničke značajnosti.

In vitro podaci pokazuju da netupitant inhibira UGT2B7, no veličina takvog učinka nije ustanovljena u kliničkom okruženju. Preporučuje se oprez kada se netupitant kombinira s peroralnim supstratom ovoga enzima (npr. zidovudinom, valproatnom kiselinom, morfonom).

In vitro podaci upućuju na to da netupitant inhibira efluks prijenosnika BCRP. Klinička značajnost toga učinka nije ustanovljena.

In vitro podaci pokazuju da je netupitant inhibitor P-gp-a. Prema ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, netupitant ne utječe na izloženost digoksinu, supstratu P-gp-a, ali povećava njegov C_{max} za 1,09 puta [90 % CI 0,9 – 1,31]. Nije isključeno da ovaj učinak možda bude i izraženiji, a time i klinički značajan u bolesnika s rakom, a osobito onih s poremećenom funkcijom bubrega. Stoga se preporučuje oprez kada se netupitant kombinira s digoksinom ili s drugim supstratima P-gp-a kao što su dabigatran ili kolhicin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju biti trudne ili zatrudnjeti dok se liječe netupitant/palonozetron kapsulama. Prije liječenja, svim ženama koje nisu u menopauzi treba provesti test na trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i još do mjesec dana nakon liječenja ovim lijekom.

Trudnoća

Netupitant

Nema podataka o primjeni netupitanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogene učinke u kunića bez granice sigurnosti (vidjeti dio 5.3).

Palonozetron

Nema podataka o primjeni palonozetrona u trudnica. Podaci dobiveni na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak palonozetrona na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Netupitant/palonozetron kapsule kontraindicirane su tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se palonozetron ili netupitant u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Netupitant/palonozetron kapsule ne smiju se primjenjivati u razdoblju dojenja. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja ovim lijekom i još 1 mjesec nakon zadnje doze.

Plodnost

Netupitant

U ispitivanjima na životinjama nije opažen učinak na plodnost.

Palonozetron

U ispitivanju na štakorima opažena je degeneracija sjemenskog epitela (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Netupitant/palonozetron kapsule umjereno utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da mogu izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima ako im se pojave takvi simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Česte nuspojave zabilježene uz netupitant/palonozetron kapsule bile su glavobolja (3,6 %), konstipacija (3,0 %) i umor (1,2 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su klasificirane prema sljedećem dogovoru:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1: Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Rijetke
<i>Infekcije i infestacije</i>			cistitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		neutropenija	leukopenija
		leukocitoza	limfocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		oslabljen apetit	hipokalemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		nesanica	akutna psihoza
			promijenjeno raspoloženje
			poremećaj spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	omaglica	hipoestezija
			somnolencija
<i>Poremećaji oka</i>			konjunktivitis
			zamućen vid
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		vertoglavica	tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>		atrioventrikularni blok prvog stupnja	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok drugog stupnja
		poremećaj provodljivosti	blok lijeve grane snopa
		tahikardija	blok desne grane snopa
			insuficijencija mitralnog zaliska
			ishemija miokarda
			ventrikularne ekstrasistole
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipertenzija	navale crvenila
			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		štucanje	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija	distenzija abdomena	suha usta
		bol u abdomenu	disfagija
		proljevanje	podrigivanje
		dispepsija	hemoroidi
		flatulencija	obložen jezik
		mučnina	povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		alopecija	eritem
		urtikarija	pruritus
			osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			bol u leđima
			bol u udovima

Klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Rijetke
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor	astenija	osjećaj vrućine
			nekardijalni bol u prsištu
			nenormalan okus lijeka
<i>Pretrage</i>		povišene transaminaze u jetri	povišen bilirubin u krvi
		povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena kreatinfosfokinaza u krvi
		povišen kreatinin u krvi	povišena kreatinfosfokinaza MB u krvi
		produljen QT u elektrokardiogramu	povišena urea u krvi
			depresija ST segmenta u elektrokardiogramu
			nepравilan ST-T segment u elektrokardiogramu
			povišen mioglobin u krvi
			povišen broj neutrofila
			povišen troponin

Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da je profil nuspojava uglavnom sličan onome u kliničkim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Netupitant:

Nema čestih nuspojava koje se mogu pripisati netupitantu, novoj komponenti fiksne kombinacije.

Palonozetron:

Prijavljeni su slučajevi konstipacije s fekalnom impakcijom, koji su zahtijevali hospitalizaciju, povezani s primjenom palonozetrona u dozi od 0,75 mg.

Osim toga, oticanje očiju, dispneja i mialgija zabilježene su kao nuspojave peroralnog palonozetrona, ali nisu opažene tijekom razvoja ovoga lijeka. Sve ove nuspojave bile su manje česte.

Vrlo rijetki slučajevi anafilaksije, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcija i šoka zabilježeni su tijekom primjene intravenskog palonozetrona nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi mogu uključivati koprivnjaču, svrbež, angioedem, nizak krvni tlak, stezanje u grlu, stezanje u prsnoj koži, dispneju, gubitak svijesti.

Zabilježeni su i slučajevi serotonininskog sindroma. Znakovi mogu uključivati tremor, agitaciju, znojenje, mioklonične pokrete, hipertoniju i vrućicu.

Kombinacija netupitant/palonozetron u obliku kapsule:

Ovaj lijek može u tragovima sadržavati lecitin koji se dobiva iz soje. Stoga bolesnike s poznatom preosjetljivošću na kikiriki ili soju treba pomno nadzirati na znakove alergijske reakcije. Ti znakovi mogu uključivati koprivnjaču, kožni osip, svrbež, otežano disanje ili gutanje, otok usta, lica, usana, jezika ili grla te ponekad pad krvnog tlaka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Na temelju iskustva sa zdravim ispitanicima koji su bili izloženi peroralnom netupitantu u dozi od 600 mg u kombinaciji s palonozetronom od 1,50 mg, mogući akutni simptomi predoziranja su glavobolja, omaglica, konstipacija, anksioznost, palpitacije, euforično raspoloženje i bolovi u nogama. U slučaju predoziranja, primjenu lijeka treba prekinuti i pristupiti općem potpornom liječenju uz praćenje. Zbog antimetičkog djelovanja netupitanta i palonozetrona, emeza potaknuta lijekom možda neće biti učinkovita. Nisu provedena ispitivanja uklanjanja dijalizom. Međutim, zbog velikog volumena distribucije palonozetrona i netupitanta, nije vjerojatno da je dijaliza učinkoviti način liječenja predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi protiv mučnine, antagonisti serotonina (5-HT₃), ATK oznaka: A04AA55

Mehanizam djelovanja

Netupitant je selektivni antagonist receptora tvari P/ neurokinina 1 (NK₁) u ljudi.

Palonozetron je antagonist receptora 5-HT₃, koji ima veliki afinitet vezanja za taj receptor, a mali ili nikakav afinitet za druge receptore. Kemoterapijske tvari uzrokuju mučninu i povraćanje stimulacijom otpuštanja serotonina iz enterokromafinih stanica tankog crijeva. Serotonin zatim aktivira receptore 5-HT₃ smještene na vagusnim aferentnim vlaknima, čime se pobuđuje refleks povraćanja.

Odgodena emeza povezana je s djelovanjem tvari P koja aktivira receptore neurokinina 1 (NK₁) iz obitelji tahikinina (široko rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu). Kako su pokazala ispitivanja *in vitro* i *in vivo*, netupitant inhibira odgovore posredovane putem tvari P.

Pokazalo se da netupitant, nakon primjene u dozi od 300 mg, prolazi krvno-moždanu barijeru uz popunjenost receptora NK₁ od 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % i 76,0 % u strijatumu u 6., 24., 48., 72. odnosno 96. satu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva zasebna ključna ispitivanja, pokazalo se da peroralna primjena Akynzea u kombinaciji s deksametazonom sprječava akutnu i odgođenu mučninu i povraćanje povezane s visoko i umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

Ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 694 bolesnika u usporednim skupinama, uspoređena je djelotvornost i sigurnost jednostrukih doza peroralnog netupitanta u kombinaciji s peroralnim palonozetronom i jedne peroralne doze palonozetrona, u bolesnika s rakom na kemoterapijskom protokolu s cisplatinom (medijan doze = 75 mg/m²). Djelotvornost Akynzea procijenjena je u 135 bolesnika koji su primili jednu peroralnu dozu (netupitant 300 mg i palonozetron 0,5 mg) te 136 bolesnika koji su primili samo peroralni palonozetron u dozi od 0,5 mg.

U tablici ispod prikazani su terapijski režimi skupina koje su primale Akynzeo i palonozetron 0,5 mg.

Tablica 2: Režim liječenja peroralnim antiemeticima – ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 4. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg jedanput na dan
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvaput na dan

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) (definiran kao stanje bez emetičkih epizoda, bez simptomatske terapije) unutar 120 sati (cijela faza) nakon početka primjene visoko emetogene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici ispod.

Tablica 3: Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju cisplatinom u kojih je postignut odgovor, prema terapijskoj skupini i fazi

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-vrijednost
Primarni ishod			
Potpuni odgovor Cijela faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Bez emeze			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza	91,9	80,1	0,006
Cijela faza	91,1	76,5	0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Odgođena faza	90,4	80,9	0,004
Cijela faza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akutna faza: od 0 do 24 sata poslije terapije cisplatinom.

[†]Odgođena faza: od 25 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

[§]Cijela faza: od 0 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

Ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju superiornosti na usporednim skupinama s aktivnom kontrolom, djelotvornost i sigurnost jedne peroralne doze Akynzea uspoređena je s jednom peroralnom dozom palonozetrona od 0,5 mg u bolesnika s rakom, za koje je bio planiran prvi ciklus protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom za liječenje solidnog zloćudnog tumora. U vrijeme provedbe ispitivanja, kemoterapijski protokoli koji su sadržavali antraciklin i ciklofosfamid smatrali su se umjereno emetogenim. Novijim smjernicama ovi su protokoli promijenjeni u visoko emetogene.

Svi bolesnici primili su jednu peroralnu dozu deksametazona.

Tablica 4: Režim liječenja peroralnim antiemetičima – ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 3. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	bez antiemetičkog liječenja
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	bez antiemetičkog liječenja

Nakon završetka 1. ciklusa, bolesnici su mogli izabrati da sudjeluju u produžetku od nekoliko ciklusa, s tim da primaju istu terapiju koja im je dodijeljena u 1. ciklusu. Nije bilo unaprijed određene granice u broju ponavljanih uzastopnih ciklusa za bilo kojeg bolesnika. Ispitivani lijek primilo je ukupno 1450 bolesnika (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725). Od njih, 1438 bolesnika (98,8 %) završilo je 1. ciklus, a 1286 bolesnika (88,4 %) nastavilo je liječenje u produžetku od više ciklusa. Ukupno 907 bolesnika (62,3 %) završilo je produžetak ispitivanja od više ciklusa, do najviše osam ciklusa liječenja.

Ukupno 724 bolesnika (99,9 %) liječeno je ciklofosfamidom. Svi bolesnici bili su dodatno liječeni ili doksorubicinom (68,0 %) ili epirubicinom (32,0 %).

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora u odgođenoj fazi, 25 – 120 sati nakon početka primjene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici ispod.

Tablica 5: Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju antraciklinom i ciklofosfamidom u kojih je postignut odgovor, po terapijskoj skupini i fazi – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-vrijednost*
Primarni ishod			
Potpuni odgovor			
Odgodena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Cijela faza [§]	74,3	66,6	0,001
Bez emeze			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Odgodena faza	81,8	75,6	0,004
Cijela faza	79,8	72,1	<0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	87,3	87,9	nije značajno
Odgodena faza	76,9	71,3	0,014
Cijela faza	74,6	69,1	0,020

* p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelova testa, stratificirana prema dobnoj skupini i regiji.

[‡]Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom

[†]Odgodena faza: od 25 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom

[§]Cijela faza: od 0 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom

Bolesnici su nastavili u produžetku od više ciklusa do 7 dodatnih ciklusa kemoterapije. Antiemetičko djelovanje Akynzea održalo se kroz sve ponavljane cikluse u onih bolesnika koji su nastavili sudjelovanje u svakom od višestrukih ciklusa.

Utjecaj mučnine i povraćanja na svakodnevni život bolesnika bio je procijenjen na temelju FLIE upitnika (engl. *Functional Living Index - Emesis*). Udio bolesnika bez sveukupnog utjecaja na svakodnevni život bio je 6,3 % veći (p-vrijednost = 0,005) u skupini koja je primala Akynzeo (78,5 %) nego u skupini koja je primala palonozetron (72,1 %).

Ispitivanje sigurnosti primjene u više ciklusa u bolesnika koji su primali visoko emetogenu kemoterapiju ili umjereno emetogenu kemoterapiju

U odvojenom ispitivanju, ukupno 413 bolesnika koji su primali početni i ponavljane cikluse kemoterapije (uključujući protokole s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom i doksorubicinom) bili su randomizirani i primali su ili Akynzeo (n = 309) ili aprepitant i palonozetron (n = 104). Sigurnost i djelotvornost održale su se tijekom svih ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Akynzeo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u sprječavanju akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka temeljenom na cisplatinu, i umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Netupitant

Nema podataka za apsolutnu bioraspoloživost netupitanta u ljudi; na temelju podataka iz dva ispitivanja s intravenskim netupitantom, procijenjeno je da je bioraspoloživost u ljudi veća od 60 %. U ispitivanjima s jednom peroralnom dozom, netupitant je bio mjerljiv u plazmi između 15 minuta i 3 sata nakon primljene doze. Koncentracije u plazmi slijedile su proces apsorpcije prema kinetici prvog reda i dosegle C_{max} za otprilike 5 sati. Postojao je supra-proporcionalan porast u parametrima C_{max} i AUC za doze od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrava ispitanika koji su primili jednu peroralnu dozu netupitanta od 300 mg, maksimalna koncentracija netupitanta u plazmi (C_{max}) bila je 486 ± 268 ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), medijan vremena do maksimalne koncentracije (T_{max}) bio je 5,25 sati, a vrijednost AUC-a bila je 15032 ± 6858 h.ng/ml. U analizi objedinjenih podataka, izloženost netupitantu bila je viša u žena nego u muškaraca; zabilježeno je povećanje od 1,31 puta u C_{max} , 1,02 puta za AUC i 1,36 puta u poluvijeku. $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} netupitanta povećali su se 1,1 puta odnosno 1,2 puta nakon obroka s visokim udjelom masti.

Palonozetron

Nakon peroralne primjene, palonozetron se dobro apsorbira uz svoju apsolutnu bioraspoloživost koja doseže 97 %. Nakon jedne peroralne doze puferirane otopine, prosječna maksimalna koncentracija palonozetrona (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ($AUC_{0-\infty}$) bile se proporcionalne dozi za raspon doze od 3,0 do 80 μ g/kg u zdravih ispitanika.

U 36 zdravih muškaraca i žena koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona od 0,5 mg, maksimalna koncentracija palonozetrona u plazmi (C_{max}) bila je $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), a vrijeme do maksimalne koncentracije (T_{max}) iznosilo je $5,1 \pm 1,7$ sati. U žena (n = 18), srednja vrijednost AUC-a bila je 35 % viša, a srednja vrijednost C_{max} 26 % viša nego u muškaraca (n = 18). U 12 bolesnika s rakom koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona u dozi od 0,5 mg jedan sat prije kemoterapije, C_{max} je iznosio $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a T_{max} $5,1 \pm 5,9$ sati. Vrijednost AUC-a bila je 30 % veća u bolesnika s rakom nego u zdravih ispitanika. Obrok s visokim sadržajem masti nije utjecao na C_{max} i AUC peroralnog palonozetrona.

Distribucija

Netupitant

Nakon jedne peroralne doze netupitanta od 300 mg u bolesnika s rakom, raspoređivanje netupitanta bilo je karakterizirano modelom od dva odjeljka s procijenjenim medijanom sistemskog klirensa od 20,5 l/h i velikim volumenom distribucije u središnjem odjeljku (486 l). Vezanje netupitanta te njegovih dvaju glavnih metabolita M1 i M3 na proteine u ljudskoj plazmi iznosi > 99 % pri koncentracijama u rasponu od 10 do 1500 ng/ml. Treći glavni metabolit, M2, vezan je za proteine plazme > 97 %.

Palonozetron

Palonozetron ima volumen distribucije od približno $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približno 62 % palonozetrona vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Netupitant

Kod peroralnih doza netupitanta od 30 mg i više, u ljudskoj plazmi otkrivena su tri metabolita (dezmetil derivat, M1; N-oksidi derivat, M2; OH-metil derivat, M3). Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP3A4, a u manjoj mjeri CYP2D6 i CYP2C9 u metabolizmu netupitanta. Nakon primjene jedne peroralne doze od 300 mg netupitanta, prosječni omjeri netupitanta u plazmi/radioaktivnosti u plazmi kretali su se u rasponu od 0,13 do 0,49 tijekom 96 sati poslije doze. Omjeri su ovisili o vremenu s tim da su se vrijednosti postupno smanjivale nakon više od 24 sata poslije doze, što ukazuje da se netupitant brzo metabolizira. Srednja vrijednost C_{max} bila je približno 11 %, 47 % i 16 % ishodišnog spoja za M1, M2 odnosno M3; M2 je imao najniži AUC u odnosu na ishodišni spoj (14 %) dok su M1 i M3 imali AUC približno 29 % odnosno 33 % ishodišnog spoja. Svi metaboliti M1, M2 i M3 pokazali su se farmakološki djelatnim u životinjskom modelu farmakodinamike, pri čemu je M3 bio najpotentiji, a M2 najmanje djelatnan.

Palonozetron

Palonozetron se eliminira višestrukim putevima, s tim da se približno 50 % metabolizira i tvori dva primarna metabolita: N-oksidi-palonozetron i 6-S-hidroksi-palonozetron. Svaki od ovih metabolita ima manje od 1 % djelovanja palonozetrona kao antagonista receptora 5-HT₃. Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP2D6, a u manjoj mjeri CYP3A4 i CYP1A2 u metabolizmu palonozetrona. Međutim, klinički farmakokinetički parametri nisu značajno različiti između slabih i jakih metabolizatora supstrata CYP2D6.

Eliminacija

Netupitant

Nakon primjene jedne doze Akynzea u bolesnika s rakom, netupitant se eliminira iz tijela multieksponencijalno, s prividnim srednjim poluvijekom eliminacije od 88 sati. Klirens putem bubrega nije značajan put eliminacije za tvari povezane s netupitantom. Prosječna frakcija peroralne doze netupitanta koji se izlučuje nepromijenjen u mokraći manja je od 1 %; ukupno 3,95 % radioaktivne doze nađeno je u mokraći, a 70,7 % u stolici. Približno pola radioaktivnosti primijenjene peroralno kao [14C]-netupitant otkriveno je u mokraći i stolici unutar 120 h od primjene doze. Procijenjeno je da je eliminacija na oba načina završila do 29. - 30. dana nakon doze.

Palonozetron

Nakon primjene jedne peroralne doze od 0,75 mg [14C]-palonozetrona u šest zdravih ispitanika, 85 % do 93 % ukupne radioaktivnosti bilo je izlučeno mokraćom, a 5 % do 8 % eliminirano stolicom. Količina nepromijenjenog palonozetrona izlučenog mokraćom predstavljala je približno 40 % primijenjene doze. U zdravih ispitanika koji su uzeli kapsule palonozetrona od 0,5 mg, terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) palonozetrona iznosio je 37 ± 12 sati (srednja vrijednost \pm SD), a u bolesnika s rakom, $t_{1/2}$ je bio 48 ± 19 sati. Nakon jedne doze od približno 0,75 mg intravenski

primijenjenog palonozetrona, ukupni tjelesni klirens palonozetrona u zdravih ispitanika iznosio je 160 ± 35 ml/h/kg (srednja vrijednost \pm SD), a bubrežni klirens $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Netupitant

Maksimalna koncentracija i ukupna izloženost netupitantu bile su povećane u ispitanika s blagim ($n = 8$), umjerenim ($n = 8$) i teškim ($n = 2$) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, iako je postojala naglašena individualna varijabilnost i u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika. U usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, izloženost netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$) bila je 11 %, 28 % i 19 % viša u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 70 %, 88 % odnosno 143 % viša u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ograničeni su podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9).

Palonozetron

Oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i srednja sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, to ne zahtijeva sniženje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Netupitant

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu netupitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju ADME, manje od 5 % svih tvari povezanih s netupitantom izlučeno je u mokraći, a manje od 1 % doze netupitanta izlučeno je nepromijenjeno u mokraći te bi stoga sva akumulacija netupitanta ili metabolita nakon jedne doze trebala biti zanemariva. Nadalje, ispitivanje populacijske farmakokinetike nije pokazalo korelaciju između farmakokinetičkih parametara netupitanta i biljega poremećaja funkcije bubrega.

Palonozetron

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se približno 28 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitivanju populacijske farmakokinetike, bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina (CL_{CR}) imali su također smanjeni klirens palonozetrona, ali to smanjenje ne bi trebalo rezultirati značajnom promjenom u izloženosti palonozetronu.

Stoga se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega Akynzeo može primjenjivati bez prilagodbe doze.

Primjena netupitanta i primjena palonozetrona nisu procijenjene u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Palonozetron

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalnih izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Degeneracija sjemenskog epitela bila je povezana s palonozetronom nakon mjesec dana ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doze u štakora. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, parturiciju ili postnatalni razvoj. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama

(vidjeti dio 4.6). Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (svaka doza uzrokovala je izloženost najmanje 15 puta veću od terapijske izloženosti u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine, uzrokovale su povećanu stopu tumora jetre, neoplazmi endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, moždini nadbubrežnih žlijezda) i tumora kože u štakora, ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu sasvim poznati, ali budući da se radilo o visokim dozama, a ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnim za kliničku primjenu.

Netupitant i kombinacija s palonozetronom

Učinci u nekliničkim ispitivanjima temeljenim na sigurnosnoj farmakologiji i toksičnosti jedne i ponovljenih doza bili su opaženi samo kod izloženosti koje su se smatrale većima od maksimalne ljudske izloženosti, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu. Fosfolipidoza (pjenasti makrofazi) opažena je uz primjenu netupitanta nakon ponavljane primjene u štakora i pasa. Učinci su bili reverzibilni ili djelomično reverzibilni nakon razdoblja oporavka. Nije poznat značaj ovih nalaza u ljudi.

Neklinička ispitivanja pokazuju da netupitant i njegovi metaboliti te kombinacija s palonozetronom, samo u vrlo visokim koncentracijama mogu blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produžiti trajanje akcijskog potencijala. Ispitivanja reprodukcije u životinja s netupitantom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost, parturiciju ili postnatalni razvoj. Povećana incidencija položajnih abnormalnosti udova i šapa u fetusa, spojene sternalne i ageneze akcesornog režnja pluća, opažena je nakon svakodnevne primjene netupitanta u kunića u dozi od 10 mg/kg na dan i višoj u razdoblju organogeneze. U pilot ispitivanju određivanja raspona doze u kunića, rascjep nepca, mikroftalmija i afakija opaženi su u četiri fetusa iz jednog legla u skupini koja je primala 30 mg/kg na dan. Značajnost tih nalaza u ljudi nije poznata. Nema podataka iz ispitivanja na životinjama za netupitant s obzirom na prijenos kroz posteljicu i laktaciju. Netupitant nije mutagen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tvrde kapsule

Netupitant tablete

mikrokristalična celuloza (E460)
saharozni esteri lauratne kiseline
povidon K-30
umrežena karmelozanatrij
koloidni hidratizirani silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat
magnezijev stearat

Palonozetron meke kapsule

Sadržaj meke kapsule

glicerolmonokaprilokapat (vrsta I)
glicerol
poligliceriloleat
pročišćena voda
butilhidroksianizol (E320)

Ovojnica meke kapsule

želatina
glicerol

sorbitol (E420)
1,4 sorbitan
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica tvrde kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje
šelakova glazura (djelomično esterificirana)
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister

Veličina pakiranja: jedna tvrda kapsula ili 4 x 1 tvrda kapsula u perforiranom pakiranju s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta (u obliku fosnetupitantijevog klorida), što odgovara 197,5 mg netupitanta i 0,25 mg palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja 1 ml otopine sadrži 4,7 mg fosnetupitanta, što odgovara 3,95 mg netupitanta, i 0,005 mg palonozetrona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 24,8 mg natrija.

Ako se rekonstituira i razrijedi 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije, konačna otopina sadrži približno 202 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli amorfni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akynzeo je indiciran u odraslih za:

- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka na bazi cisplatina
- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 235 mg/0,25 mg (sadržaj jedne bočice praška, rekonstituiran i razrijeđen) primijenjena u obliku infuzije tijekom 30 minuta, koja treba započeti otprilike 30 minuta prije početka svakog ciklusa kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Da bi se osigurala primjena cijele količine lijeka, na kraju infuzije potrebno je isprati infuzijsku liniju istom vrstom otopine koja se koristila za pripremu lijeka.

Kad se primjenjuje istodobno s kombinacijom fosnetupitanta i palonozetronklorida, preporučena doza peroralnog deksametazona treba biti snižena za približno 50 % (vidjeti dio 4.5 i raspored primjene u kliničkim ispitivanjima u dijelu 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze. Potreban je oprez kada se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika starijih od 75 godina zbog dugog poluvijeka djelatnih tvari i ograničenog iskustva s tom populacijom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu. Izlučivanje netupitanta putem bubrega je zanemarivo. Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se za približno 28 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Farmakokinetika palonozetrona ili netupitanta nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza, te nema podataka o učinkovitosti ili sigurnosti primjene kombinacije fosnetupitanta i palonozetronklorida u tih bolesnika. Stoga treba izbjegavati primjenu u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat 5 – 8). Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9) postoje ograničeni podaci. Budući da se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može povezati s povećanom izloženosti netupitantu, ovaj se lijek u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Akynzeo u djece u dobi od navršenog 1 mjeseca do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj se lijek primjenjuje intravenski. Poželjno je da se intravenska primjena provodi istjecanjem intravenske infuzije tijekom 30 minuta (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Konstipacija

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska stolice kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Serotoninski sindrom

Bilo je izvješća o serotoninskom sindromu uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)). Savjetuje se odgovarajuće promatranje bolesnika zbog simptoma sličnih serotoninskom sindromu (vidjeti dio 4.8).

Produljenje QT intervala

EKG ispitivanje provedeno je u zdravih odraslih dobrovoljaca, muškaraca i žena, s peroralnim netupitantom u dozi od 200 mg ili 600 mg primijenjeno u kombinaciji s peroralnim palonozetronom od 0,5 mg odnosno 1,5 mg. Ispitivanje nije dokazalo klinički važne učinke na EKG parametre: najveća točkovna procjena QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je 7,0 ms (gornja granica jednostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti 8,8 ms), opažena 16 sati nakon primjene suprat terapijskih doza (600 mg netupitanta i 1,5 mg palonozetrona). Gornja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti točkovne procjene QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je neprekidno unutar 10 ms u svim vremenskim točkama tijekom 2 dana poslije primjene lijeka u ispitivanju.

Međutim, budući da kombinacija netupitanta i palonozetronklorida sadrži antagonist receptora 5-HT₃, potreban je oprez kad se istodobno primjenjuju lijekovi koji produljuju QT interval ili u bolesnika koji imaju ili u kojih bi se moglo razviti produljenje QT intervala. Ova stanja uključuju bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenog QT intervala, poremećajem elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijom, poremećajima provođenja te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili poremećaja elektrolita. Prije primjene potrebno je korigirati hipokalemiju i hipomagnezemiju.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati za sprječavanje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije ako to nije povezano s primjenom druge kemoterapije.

Ne smije se primjenjivati za liječenje mučnine i povraćanja nakon kemoterapije.

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer su podaci u tih bolesnika ograničeni.

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju primarno putem CYP3A4 te imaju usku terapijsku širinu (vidjeti dio 4.5).

Kemoterapijski lijekovi koji su supstrati za CYP3A4

Netupitant je umjereni inhibitor CYP3A4 i može povećati izloženost kemoterapijskim lijekovima koji su supstrati za CYP3A4, npr. docetaksel (vidjeti dio 4.5). Stoga je bolesnike potrebno nadzirati zbog povećane toksičnosti kemoterapijskih lijekova koji su supstrati za CYP3A4, uključujući irinotekan. Nadalje, netupitant može također utjecati na djelotvornost kemoterapijskih lijekova kojima je potrebna metabolička aktivacija pomoću izoenzima CYP3A4.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži približno 24,8 mg natrija po bočici, što odgovara 1,24 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Ako se rekonstituirati i razrijediti 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, konačna otopina sadrži približno 202 mg natrija po dozi, što odgovara 10,1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Kada se primjenjuje intravenski, fosnetupitant se brzo konvertira u netupitant. Nakon intravenske primjene fosnetupitanta vjerojatne su interakcije s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari koje ulaze u interakciju s netupitantom kad je primijenjen peroralno. Podaci u nastavku dobiveni su u ispitivanjima s peroralno primjenjivanim netupitantom i ispitivanjima s intravenski primjenjivanim fosnetupitantom.

U ljudi, netupitant se eliminira uglavnom metabolizmom u jetri posredovanim pomoću CYP3A4 uz minimalno izlučivanje putem bubrega. U dozi od 300 mg netupitant je u ljudi supstrat i umjereni inhibitor CYP3A4. Palonozetron se iz tijela eliminira i izlučivanjem putem bubrega i metaboličkim putevima, s tim da kod izlučivanja metaboličkim putevima posreduje više enzima CYP-a. Palonozetron se uglavnom metabolizira putem CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira niti ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički važnim koncentracijama.

Interakcija između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona

Između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona nisu opažene klinički važne farmakokinetičke interakcije.

Interakcija sa supstratima izoenzima CYP3A4

Deksametazon

Istodobna primjena jedne peroralne doze netupitanta od 300 mg ili jedne intravenske doze od 235 mg fosnetupitanta s režimom deksametazona (20 mg 1. dana, a zatim 8 mg dvaput na dan od 2. do 4. dana) značajno je povećala izloženost deksametazonu na način ovisan o vremenu i dozi. Kod istodobne primjene netupitanta od 300 mg ili fosnetupitanta od 235 mg, vrijednosti AUC_{84-108} te $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povećale su se 2,4 puta. Kada se davao u kombinaciji s deksametazonom, farmakokinetički profil netupitanta bio je nepromijenjen. S obzirom na to, doza peroralnog deksametazona treba biti smanjena za otprilike 50 % kada se primjenjuje istodobno s kombinacijom fosnetupitanta i palonozetronklorida (vidjeti dio 4.2).

Kemoterapijski lijekovi (docetaksel, etopozid, ciklofosfamid)

Kod istodobne primjene s netupitant/palonozetron kapsulama, izloženost docetakselu povećala se 37 %, a etopozidu 21 %. Takav učinak nije opažen s ciklofosfamidom nakon istodobne primjene s netupitantom.

Oralna kontracepcija

Kad su se netupitant/palonozetron kapsule davale s jednom peroralnom dozom od 60 µg etinilestradiola i 300 µg levonorgestrela nije bilo značajnog učinka na AUC etinilestradiola, a AUC levonorgestrela povećao se za 1,4 puta; klinički učinci na djelotvornost hormonskih kontraceptiva nisu vjerojatni. Nisu opažene značajne promjene farmakokinetike netupitanta i palonozetrona.

Eritromicin i midazolam

Izloženost eritromicinu povećala se približno 1,3 puta, a midazolamu 2,4 puta kada je svaki od njih primijenjen istodobno s peroralnim netupitantom. Ti se učinci nisu smatrali klinički značajnima. Kod istodobne primjene bilo midazolama bilo eritromicina, farmakokinetički profil netupitanta ostao je nepromijenjen. Mogući učinci povećanih plazmatskih koncentracija midazolama ili drugih benzodiazepina metaboliziranih putem CYP3A4 (alprazolam, triazolam) moraju se uzeti u obzir kada se te djelatne tvari primjenjuju istodobno s kombinacijom netupitanta i palonozetronklorida.

Serotoninergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući SSRI-jeve kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram i SNRI-jeve kao što su venlafaksin ili duloksetin) (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant se metabolizira uglavnom putem CYP3A4; stoga istodobna primjena s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju aktivnost CYP3A4 može utjecati na koncentraciju netupitanta u plazmi. Zbog toga istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupiti oprezno, a istodobnu primjenu s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom) treba izbjegavati. Nadalje,

ovaj lijek treba s oprezom davati bolesnicima koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari uske terapijske širine koje se primarno metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin.

Učinak ketokonazola i rifampicina

Primjena ketokonazola, inhibitora CYP3A4, s peroralno primijenjenim netupitant/palozetron kapsulama povećala je AUC netupitanta 1,8 puta, a C_{max} 1,3 puta u usporedbi s primjenom samo Akynzea. Istodobna primjena ketokonazola nije utjecala na farmakokinetiku palozetrona. Primjena rifampicina, induktora CYP3A4, sa samim peroralno primijenjenim Akynzeom smanjila je AUC netupitanta 5,2 puta, a C_{max} 2,6 puta. Istodobna primjena rifampicina nije utjecala na farmakokinetiku palozetrona. Stoga istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupati oprezno, a istodobnu primjenu s jakim induktorima (npr. rifampicinom) treba izbjegavati.

Dodatne interakcije

Nije vjerojatna interakcija fosnetupitant/palozetron praška za koncentrat za otopinu za infuziju s lijekovima koji su supstrati P-gp-a. Netupitant nije supstrat P-gp-a. Kada je netupitant primijenjen 8. dana u 12-dnevnom režimu primjene digoksina, nisu opažene promjene u farmakokinetici digoksina.

Nije vjerojatno da će fosnetupitant, netupitant i njegovi metaboliti inhibirati efluksni prijenosnik BCRP i, ako se to dogodi, od male je kliničke značajnosti.

In vitro podaci pokazuju da fosnetupitant inhibira UGT2B7/UGT2B15, a netupitant inhibira UGT2B7, no veličina takvog učinka nije ustanovljena u kliničkom okruženju. Stoga se preporučuje oprez kada se netupitant i fosnetupitant kombiniraju s peroralnim supstratom ovoga enzima (npr. zidovudinom, valproatnom kiselinom, morfinom).

In vitro podaci upućuju na to da netupitant inhibira efluks prijenosnika BCRP. Klinička značajnost toga učinka nije ustanovljena.

In vitro podaci pokazuju da je netupitant inhibitor P-gp-a. Prema ispitivanju provedenom u zdravim dobrovoljacima, netupitant ne utječe na izloženost digoksinu, supstratu P-gp-a, ali povećava njegov C_{max} za 1,09 puta [90 % CI 0,9 – 1,31]. Nije isključeno da ovaj učinak možda bude i izraženiji, a time i klinički značajan u bolesnika s rakom, a osobito onih s poremećenom funkcijom bubrega. Stoga se preporučuje oprez kada se netupitant kombinira s digoksinom ili s drugim supstratima P-gp-a kao što su dabigatran ili kolhicin.

Farmakodinamičke interakcije

Akynzeo sadrži antagonist receptora 5-HT₃, palozetron, koji može povećati produljenje QT intervala. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval, uključujući između ostalog: levofloksacin, amitriptilin, alfuzosin, azitromicin, arsenov trioksid (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, preporučuje se oprez kada se fosnetupitant/palozetron primjenjuju istodobno s lijekovima za koje je poznato da induciraju hipokalemiju, kao što su ampicilin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazidi, ili lijekovima za koje je poznato da induciraju bradikardiju, kao što su beta-blokatori, verapamil, diltiazem, digitalis i antiaritmici.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju biti trudne ili zatrudnjeti dok se liječe fosnetupitant/palozetron praškom za koncentrat za otopinu za infuziju. Prije liječenja, svim ženama koje nisu u menopauzi treba provesti test na trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i još do mjesec dana nakon liječenja ovim lijekom.

Trudnoća

Fosnetupitant

Nema podataka o primjeni fosnetupitanta ili netupitanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogene učinke u kunića bez granice sigurnosti (vidjeti dio 5.3).

Palonozetron

Nema podataka o primjeni palonozetrona u trudnica. Podaci dobiveni na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak palonozetrona na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Akynzeo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se palonozetron ili netupitant u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Akynzeo se ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja ovim lijekom i još 1 mjesec nakon zadnje doze.

Plodnost

Fosnetupitant

U ispitivanjima na životinjama nije opažen učinak na plodnost.

Palonozetron

U ispitivanju na štakorima opažena je degeneracija sjemenskog epitela (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Akynzeo umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima niti ne rukuju strojevima ako im se pojave takvi simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Česte nuspojave zabilježene uz Akynzeo bile su glavobolja (3,6 %), konstipacija (3,0 %) i umor (1,2 %). Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su klasificirane prema sljedećem dogovoru:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Rijetke
<i>Infekcije i infestacije</i>			cistitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		neutropenija	leukopenija
		leukocitoza	limfocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		oslabljen apetit	hipokalemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		nesanica	akutna psihoza
			promijenjeno raspoloženje
			poremećaj spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	omaglica	hipoestezija
			somnolencija
<i>Poremećaji oka</i>			konjunktivitis
			zamućen vid
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		vertoglavica	tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>		atrioventrikularni blok prvog stupnja	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok drugog stupnja
		poremećaj provođenja	blok lijeve grane snopa
		tahikardija	blok desne grane snopa
			insuficijencija mitralnog zaliska
			ishemija miokarda
			ventrikularne ekstrasistole
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipertenzija	navale crvenila
			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		štucanje	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija	distenzija abdomena	suha usta
		bol u abdomenu	disfagija
		proljevanje	podrigivanje
		dispepsija	hemoroidi
		flatulencija	obložen jezik
		mučnina	povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		alopecija	eritem
		urtikarija	pruritus
			osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			bol u leđima
			bol u udovima

Klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Rijetke
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor	astenija	osjećaj vrućine
			nekardijalni bol u prsištu
			nenormalan okus lijeka
<i>Pretrage</i>		povišene transaminaze u jetri	povišen bilirubin u krvi
		povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena kreatinfosfokinaza u krvi
		povišen kreatinin u krvi	povišena kreatinfosfokinaza MB u krvi
		produljen QT u elektrokardiogramu	povišena urea u krvi
			depresija ST segmenta u elektrokardiogramu
			abnormalan ST-T segment u elektrokardiogramu
			povišen mioglobin u krvi
			povišen broj neutrofila
			povišen troponin

Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da je profil nuspojava uglavnom sličan onome u kliničkim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Netupitant:

Nema čestih nuspojava koje se mogu pripisati netupitantu, novom sastojku fiksne kombinacije.

Palonozetron:

Povezano s primjenom palonozetrona u dozi od 0,75 mg, zabilježeni su slučajevi konstipacije s fekalnom impakcijom koji su zahtijevali hospitalizaciju.

Osim toga, oticanje očiju, dispneja i mialgija zabilježene su kao nuspojave peroralnog palonozetrona, ali nisu opažene tijekom razvoja kombinacije netupitanta i palonozetronklorida. Sve ove nuspojave bile su manje česte.

Vrlo rijetki slučajevi anafilaksije, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcija i šoka zabilježeni su tijekom upotrebe intravenskog palonozetrona nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi mogu uključivati koprivnjaču, svrbež, angioedem, nizak krvni tlak, stezanje u grlu, stezanje u prsnoj koži, dispneju, gubitak svijesti.

Slučajevi serotoninskog sindroma zabilježeni su uz primjenu palonozetrona samog. Znakovi mogu uključivati tremor, agitaciju, znojenje, mioklonične pokrete, hipertoniju i vrućicu.

Sigurnosni profil Akynzeo 235 mg/0,25 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju bio je sličan onome opaženom kod primjene Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdih kapsula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Preoziranje

Na temelju iskustva sa zdravim ispitanicima koji su bili izloženi peroralnom netupitantu u dozi od 600 mg u kombinaciji s palonozetronom od 1,50 mg, mogući akutni simptomi preoziranja su glavobolja, omaglica, konstipacija, anksioznost, palpitacije, euforično raspoloženje i bolovi u nogama. U slučaju preoziranja, primjenu lijeka treba prekinuti i pristupiti općem potpornom liječenju uz praćenje. Zbog antimetičkog djelovanja netupitanta i palonozetrona, medikamentozno potaknuta emeza možda ne bude učinkovita. Nisu provedena ispitivanja uklanjanja dijalizom. Međutim, zbog velikog volumena distribucije palonozetrona i netupitanta, nije vjerojatno da je dijaliza učinkoviti način liječenja preoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi protiv mučnine, antagonisti serotonina (5-HT₃), ATK oznaka: A04AA55

Mehanizam djelovanja

Netupitant je selektivni antagonist receptora tvari P / neurokinina 1 (NK₁) u ljudi.

Fosnetupitant je prolijek netupitanta i nakon intravenske primjene brzo se konvertira u netupitant (vidjeti dio 5.2).

Palonozetron je antagonist receptora 5-HT₃, koji ima veliki afinitet vezanja za taj receptor, a mali ili nikakav afinitet za druge receptore. Kemoterapijske tvari uzrokuju mučninu i povraćanje stimulacijom otpuštanja serotonina iz enterokromafinih stanica tankog crijeva. Serotonin zatim aktivira receptore 5-HT₃ smještene na vagusnim aferentnim vlaknima, čime se pobuđuje refleks povraćanja.

Odgodena emeza povezana je s djelovanjem tvari P koja aktivira receptore neurokinina 1 (NK₁) iz obitelji tahikinina (široko rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu). Kako su pokazala ispitivanja *in vitro* i *in vivo*, netupitant inhibira odgovore posredovane putem tvari P.

Pokazalo se da netupitant, nakon primjene u dozi od 300 mg, prolazi krvno-moždanu barijeru uz popunjenost receptora NK₁ od 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % i 76,0 % u strijatumu u 6., 24., 48., 72. odnosno 96. satu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva zasebna ključna ispitivanja, pokazalo se da peroralna primjena Akynzea u kombinaciji s deksametazonom sprječava akutnu i odgođenu mučninu i povraćanje povezane s visoko i umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

Ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 694 bolesnika u usporednim skupinama, uspoređena je djelotvornost i sigurnost jednostrukih doza peroralnog netupitanta u kombinaciji s peroralnim palonozetronom i jedne peroralne doze palonozetrona, u bolesnika s rakom na kemoterapijskom protokolu s cisplatinom (medijan doze = 75 mg/m²). Djelotvornost Akynzea procijenjena je u 135 bolesnika koji su primili jednu peroralnu dozu (netupitant 300 mg i palonozetron 0,5 mg) te 136 bolesnika koji su primili samo peroralni palonozetron u dozi od 0,5 mg.

U tablici 2 ispod prikazani su terapijski režimi skupina koje su primale Akynzeo i palonozetron 0,5 mg.

Tablica 2: Režim liječenja peroralnim antiemeticima – ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 4. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg jedanput na dan
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvaput na dan

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) (definiran kao stanje bez emetičkih epizoda, bez simptomatske terapije) unutar 120 sati (cijela faza) nakon početka primjene visoko emetogene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici ispod.

Tablica 3: Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju cisplatinom u kojih je postignut odgovor, prema terapijskoj skupini i fazi

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-vrijednost
Primarni ishod			
Potpuni odgovor Cijela faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Bez emeze			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza	91,9	80,1	0,006
Cijela faza	91,1	76,5	0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Odgođena faza	90,4	80,9	0,004
Cijela faza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akutna faza: od 0 do 24 sata poslije terapije cisplatinom.

[†]Odgođena faza: od 25 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

[§]Cijela faza: od 0 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

Ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju superiornosti na usporednim skupinama s aktivnom kontrolom, djelotvornost i sigurnost jedne peroralne doze Akynzea uspoređena je s jednom peroralnom dozom palonozetrona od 0,5 mg u bolesnika s rakom, za koje je bio planiran prvi ciklus protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom za liječenje solidnog zloćudnog tumora. U vrijeme provedbe ispitivanja, kemoterapijski protokoli koji su sadržavali antraciklin i ciklofosfamid smatrali su se umjereno emetogenim. Novijim smjernicama ovi su protokoli promijenjeni u visoko emetogene.

Svi bolesnici primili su jednu peroralnu dozu deksametazona.

Tablica 4: Režim liječenja peroralnim antiemetičima – ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 3. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	bez antiemetičkog liječenja
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	bez antiemetičkog liječenja

Nakon završetka 1. ciklusa, bolesnici su mogli izabrati da sudjeluju u produžetku od nekoliko ciklusa, s tim da primaju istu terapiju koja im je dodijeljena u 1. ciklusu. Nije bilo unaprijed određene granice u broju ponavljanih uzastopnih ciklusa za bilo kojeg bolesnika. Ispitivani lijek primilo je ukupno 1450 bolesnika (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725). Od njih, 1438 bolesnika (98,8 %) završilo je 1. ciklus, a 1286 bolesnika (88,4 %) nastavilo je liječenje u produžetku od više ciklusa. Ukupno 907 bolesnika (62,3 %) završilo je produžetak ispitivanja od više ciklusa, do najviše osam ciklusa liječenja.

Ukupno 724 bolesnika (99,9 %) liječeno je ciklofosfamidom. Svi bolesnici bili su dodatno liječeni ili doksorubicinom (68,0 %) ili epirubicinom (32,0 %).

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora u odgođenoj fazi, 25 – 120 sati nakon početka primjene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici 5 ispod.

Tablica 5: Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju antraciklinom i ciklofosfamidom u kojih je postignut odgovor, po terapijskoj skupini i fazi – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-vrijednost*
Primarni ishod			
Potpuni odgovor			
Odgođena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Cijela faza [§]	74,3	66,6	0,001
Bez emeze			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Odgođena faza	81,8	75,6	0,004
Cijela faza	79,8	72,1	<0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	87,3	87,9	nije značajno
Odgođena faza	76,9	71,3	0,014
Cijela faza	74,6	69,1	0,020

* p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelova testa, stratificirana prema dobnoj skupini i regiji.

[‡] Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom.

[†] Odgođena faza: od 25 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom.

[§] Cijela faza: od 0 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom.

Bolesnici su nastavili u produžetku od više ciklusa do 7 dodatnih ciklusa kemoterapije. Antiemetičko djelovanje Akynzea održalo se kroz sve ponavljane cikluse u onih bolesnika koji su nastavili sudjelovanje u svakom od višestrukih ciklusa.

Utjecaj mučnine i povraćanja na svakodnevni život bolesnika bio je procijenjen na temelju FLIE upitnika (engl. *Functional Living Index - Emesis*). Udio bolesnika bez sveukupnog utjecaja na svakodnevni život bio je 6,3 % veći (p-vrijednost = 0,005) u skupini koja je primala Akynzeo (78,5 %) nego u skupini koja je primala palonozetron (72,1 %).

Ispitivanje sigurnosti primjene u više ciklusa u bolesnika koji su primali visoko emetogenu kemoterapiju ili umjereno emetogenu kemoterapiju

U odvojenom ispitivanju, ukupno 413 bolesnika koji su primali početni i ponavljane cikluse kemoterapije (uključujući protokole s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom i doksorubicinom) bili su randomizirani i primali su ili Akynzeo (n = 309) ili aprepitant i palonozetron (n = 104). Sigurnost i djelotvornost održale su se tijekom svih ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Akynzeo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji sprječavanja mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, sukladno odluci o PIP-u za odobrene indikacije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Netupitant

Nema podataka za apsolutnu bioraspoloživost netupitanta u ljudi; na temelju podataka iz dva ispitivanja s intravenskim netupitantom, procijenjeno je da je bioraspoloživost u ljudi veća od 60 %. U ispitivanjima s jednom peroralnom dozom, netupitant je bio mjerljiv u plazmi između 15 minuta i 3 sata nakon primljene doze. Koncentracije u plazmi slijedile su proces apsorpcije prema kinetici prvog reda i dosegle C_{max} za otprilike 5 sati. Postojao je supra-proporcionalan porast u parametrima C_{max} i AUC za doze od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrava ispitanika koji su primili jednu peroralnu dozu netupitanta od 300 mg, maksimalna koncentracija netupitanta u plazmi (C_{max}) bila je 486 ± 268 ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), medijan vremena do maksimalne koncentracije (T_{max}) bio je 5,25 sati, a vrijednost AUC-a bila je 15032 ± 6858 h.ng/ml. U analizi objedinjenih podataka, izloženost netupitantu bila je viša u žena nego u muškaraca; zabilježeno je povećanje od 1,31 puta u C_{max} , 1,02 puta za AUC i 1,36 puta u poluvijeku. $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} netupitanta povećali su se 1,1 puta odnosno 1,2 puta nakon obroka s visokim udjelom masti.

Fosnetupitant

Nakon jedne doze Akynzea primijenjene kao 30-minutna infuzija zdravim ispitanicima i bolesnicima s rakom, fosnetupitant je dosegao C_{max} na kraju infuzije s prividnim terminalnim poluvijekom kraćim od 1 sata. U roku od 30 minuta od završetka infuzije, koncentracija fosnetupitanta snizila se na manje od 1 % vrijednosti C_{max} . Farmakokinetički parametri netupitanta i palonozetrona bili su slični onima opaženima nakon primjene Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdih kapsula.

Tablica 6: Farmakokinetički parametri (srednja vrijednost i CV %) nakon jedne doze Akynzeo praška za koncentrat za otopinu za infuziju primijenjene zdravim ispitanicima i bolesnicima s rakom

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonozetron²
C_{max} (ng/ml)	Zdravi ispitanici	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Bolesnici	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	Zdravi ispitanici	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Bolesnici	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	Zdravi ispitanici	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Bolesnici	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)

t _{1/2} (h)	Zdravi ispitanici	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Bolesnici	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ medijan (min – maks); ² i.v. bolus primijenjen zdravim ispitanicima; CV = koeficijent varijacije

Iako su sistemske izloženosti netupitantu bile slične u obje skupine, vrijednosti C_{max} i AUC fosnetupitanta bile su niže u bolesnika nego u zdravih ispitanika.

U zdravih ispitanika, s povećanjem doze fosnetupitanta od 17,6 do 353 mg došlo je do povećanja sistemske izloženosti fosnetupitantu koje je bilo proporcionalno dozi.

Palonozetron

Nakon peroralne primjene, palonozetron se dobro apsorbira uz svoju apsolutnu bioraspoloživost koja doseže 97 %. Nakon jedne peroralne doze puferirane otopine, prosječna maksimalna koncentracija palonozetrona (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC_{0-∞}) bile se proporcionalne dozi za raspon doze od 3,0 do 80 µg/kg u zdravih ispitanika.

U 36 zdravih muškaraca i žena koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona od 0,5 mg, maksimalna koncentracija palonozetrona u plazmi (C_{max}) bila je 0,81 ± 1,66 ng/ml (srednja vrijednost ± SD), a vrijeme do maksimalne koncentracije (T_{max}) iznosilo je 5,1 ± 1,7 sati. U žena (n = 18), srednja vrijednost AUC-a bila je 35 % viša, a srednja vrijednost C_{max} 26 % viša nego u muškaraca (n = 18). U 12 bolesnika s rakom koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona u dozi od 0,5 mg jedan sat prije kemoterapije, C_{max} je iznosio 0,93 ± 0,34 ng/ml, a T_{max} 5,1 ± 5,9 sati. Vrijednost AUC-a bila je 30 % veća u bolesnika s rakom nego u zdravih ispitanika. Obrok s visokim sadržajem masti nije utjecao na C_{max} i AUC peroralnog palonozetrona.

Distribucija

Netupitant

Nakon jedne peroralne doze netupitanta od 300 mg u bolesnika s rakom, raspoređivanje netupitanta bilo je karakterizirano modelom od dva odjeljka s procijenjenim medijanom sistemskog klirensa od 20,5 l/h i velikim volumenom distribucije u središnjem odjeljku (486 l). Vežanje netupitanta te njegovih dvaju glavnih metabolita M1 i M3 na proteine u ljudskoj plazmi iznosi > 99 % pri koncentracijama u rasponu od 10 do 1500 ng/ml. Treći glavni metabolit, M2, vezan je za proteine plazme > 97 %.

Fosnetupitant

Srednja vrijednost ± SD volumena distribucije (V_z) za fosnetupitant iznosila je u zdravih ispitanika 124 ± 76 l, a u bolesnika 296 ± 535 l. Vežanje fosnetupitanta na proteine u ljudskoj plazmi iznosilo je 92 % pri koncentraciji od 1 mikromola i 95 % pri 10 mikromola. Slobodna frakcija bila je u rasponu od 5 do 8 %.

Palonozetron

Palonozetron ima volumen distribucije od približno 8,3 ± 2,5 l/kg. Približno 62 % palonozetrona vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Netupitant

Kod peroralnih doza netupitanta od 30 mg i više, u ljudskoj plazmi otkrivena su tri metabolita (dezmetil derivat, M1; N-oksidi derivat, M2; OH-metil derivat, M3). Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP3A4, a u manjoj mjeri CYP2D6 i CYP2C9 u metabolizmu netupitanta. Nakon primjene jedne peroralne doze od 300 mg netupitanta, prosječni omjeri netupitanta u plazmi/radioaktivnosti u plazmi kretali su se u rasponu od 0,13 do 0,49 tijekom 96 sati poslije doze. Omjeri su ovisili o vremenu s tim da su se vrijednosti postupno smanjivale nakon više od 24 sata poslije doze, što ukazuje da se netupitant brzo metabolizira. Srednja vrijednost C_{max} bila je približno 11 %, 47 % i 16 % ishodišnog spoja za M1, M2 odnosno M3; M2 je imao najniži AUC u odnosu na ishodišni spoj (14 %) dok su M1 i M3 imali AUC približno 29 % odnosno 33 % ishodišnog spoja. Svi metaboliti M1, M2 i M3 pokazali su se farmakološki djelatnim u životinjskom modelu farmakodinamike, pri čemu je M3 bio najpotentiji, a M2 najmanje djelatnan.

Fosnetupitant

Fosnetupitant se *in vivo* brzo konvertira u netupitant metaboličkom hidrolizom. U bolesnika koji su intravenski primali Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, izloženost netupitantu bila je 17 puta veća od izloženosti fosnetupitantu, kako je određeno na temelju omjera njihovih AUC-a. Metaboliti netupitanta M1, M2 i M3 brzo su nastajali iz oslobođenog netupitanta. Izloženosti metabolitima M1, M2 i M3 iznosile su 32 %, 21 % i 28 % izloženosti netupitantu, kako je određeno na temelju omjera njihovih AUC-a. Medijan t_{max} za M1, M2 odnosno M3 bio je 12, 2 odnosno 12 sati.

Palonozetron

Palonozetron se eliminira višestrukim putevima, s tim da se približno 50 % metabolizira i tvori dva primarna metabolita: N-oksid-palonozetron i 6-S-hidroksi-palonozetron. Svaki od ovih metabolita ima manje od 1 % djelovanja palonozetrona kao antagonista receptora 5-HT₃. Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP2D6, a u manjoj mjeri CYP3A4 i CYP1A2 u metabolizmu palonozetrona. Međutim, klinički farmakokinetički parametri nisu značajno različiti između slabih i jakih metabolizatora supstrata CYP2D6.

Eliminacija

Netupitant

Nakon primjene jedne doze Akynzea u bolesnika s rakom, netupitant se eliminira iz tijela multieksponencijalno, s prividnim srednjim poluvijekom eliminacije od 88 sati. Klirens putem bubrega nije značajan put eliminacije za tvari povezane s netupitantom. Prosječna frakcija peroralne doze netupitanta koji se izlučuje nepromijenjen u mokraći manja je od 1 %; ukupno 3,95 % radioaktivne doze nađeno je u mokraći, a 70,7 % u stolici. Približno pola radioaktivnosti primijenjene peroralno kao [14C]-netupitant otkriveno je u mokraći i stolici unutar 120 h od primjene doze. Procijenjeno je da je eliminacija na oba načina završila do 29. - 30. dana nakon doze.

Fosnetupitant

Nakon intravenske infuzije Akynzeo 235 mg/0,25 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju, profil koncentracija fosnetupitanta u plazmi slijedio je biekspencijalni pad. Trideset minuta nakon završetka infuzije, srednja vrijednost koncentracije fosnetupitanta u plazmi iznosila je manje od 1 % vrijednosti C_{max} .

Palonozetron

Nakon primjene jedne peroralne doze od 0,75 mg [14C]-palonozetrona u šest zdravih ispitanika, 85 % do 93 % ukupne radioaktivnosti bilo je izlučeno mokraćom, a 5 % do 8 % eliminirano stolicom. Količina nepromijenjenog palonozetrona izlučenog mokraćom predstavljala je približno 40 % primijenjene doze. U zdravih ispitanika koji su uzeli kapsule palonozetrona od 0,5 mg, terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) palonozetrona iznosio je 37 ± 12 sati (srednja vrijednost \pm SD), a u bolesnika s rakom, $t_{1/2}$ je bio 48 ± 19 sati. Nakon jedne doze od približno 0,75 mg intravenski primijenjenog palonozetrona, ukupni tjelesni klirens palonozetrona u zdravih ispitanika iznosio je 160 ± 35 ml/h/kg (srednja vrijednost \pm SD), a bubrežni klirens $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Netupitant

Maksimalna koncentracija i ukupna izloženost netupitantu bile su povećane u ispitanika s blagim ($n = 8$), umjerenim ($n = 8$) i teškim ($n = 2$) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, iako je postojala naglašena individualna varijabilnost i u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika. U usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, izloženost netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$) bila je 11 %, 28 % i 19 % viša u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 70 %, 88 % odnosno 143 % viša u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. S

obzirom na to, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ograničeni su podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9).

Palonozetron

Oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i srednja sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, to ne zahtijeva sniženje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Netupitant

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu netupitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju ADME, manje od 5 % svih tvari povezanih s netupitantom izlučeno je u mokraći, a manje od 1 % doze netupitanta izlučeno je nepromijenjeno u mokraći te bi stoga sva akumulacija netupitanta ili metabolita nakon jedne doze trebala biti zanemariva. Nadalje, ispitivanje populacijske farmakokinetike nije pokazalo korelaciju između farmakokinetičkih parametara netupitanta i biljega poremećaja funkcije bubrega.

Palonozetron

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se približno 28 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitivanju populacijske farmakokinetike, bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina (CL_{CR}) imali su također smanjeni klirens palonozetrona, ali to smanjenje ne bi trebalo rezultirati značajnom promjenom u izloženosti palonozetronu.

Stoga se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega Akynzeo može primjenjivati bez prilagodbe doze.

Ni netupitant niti palonozetron nisu bili procijenjeni u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Palonozetron

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalnih izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Degeneracija sjemenskog epitela bila je povezana s palonozetronom nakon mjesec dana ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doza u štakora. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, parturiciju ili postnatalni razvoj. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6). Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (svaka doza uzrokovala je izloženost najmanje 15 puta veću od terapijske izloženosti u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine, uzrokovale su povećanu stopu tumora jetre, neoplazmi endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, moždini nadbubrežnih žlijezda) i tumora kože u štakora, ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu sasvim poznati, ali budući da se radilo o visokim dozama, a ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnim za kliničku primjenu.

Netupitant i kombinacija s palonozetronom

Učinci u nekliničkim ispitivanjima temeljenim na sigurnosnoj farmakologiji i toksičnosti jedne i ponovljenih doza bili su opaženi samo kod izloženosti koje su se smatrale većima od maksimalne ljudske izloženosti, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu. Fosfolipidoza (pjenasti makrofazi) opažena je uz primjenu netupitanta nakon ponavljane primjene u štakora i pasa. Učinci su

bili reverzibilni ili djelomično reverzibilni nakon razdoblja oporavka. Nije poznat značaj ovih nalaza u ljudi.

Neklinička ispitivanja pokazuju da netupitant i njegovi metaboliti te kombinacija s palonozetronom, samo u vrlo visokim koncentracijama mogu blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Ispitivanja reprodukcije u životinja s netupitantom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost, parturiciju ili postnatalni razvoj. Povećana incidencija položajnih abnormalnosti udova i šapa u fetusa, spojene sternebre i ageneze akcesornog režnja pluća, opažena je nakon svakodnevne primjene netupitanta u kunića u dozi od 10 mg/kg na dan i višoj u razdoblju organogeneze. U pilot ispitivanju određivanja raspona doze u kunića, rascjep nepca, mikroftalmija i afakija opaženi su u četiri fetusa iz jednog legla u skupini koja je primala 30 mg/kg na dan. Značajnost tih nalaza u ljudi nije poznata. Nema podataka iz ispitivanja na životinjama za netupitant s obzirom na prijenos kroz posteljicu i laktaciju. Netupitant nije mutagen.

Fosnetupitant

Svakodnevna intravenska primjena fosnetupitanta u štakora tijekom razdoblja organogeneze (pri AUC-u 3 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije) dovela je do zakasnele osifikacije pubisa. U štakora nisu opaženi učinci na embriofetalni razvoj kad se fosnetupitant primjenjivao u dozi do 13 mg/kg dnevno (pri AUC-u 2 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije). Zbog ograničenih podataka o sistemske izloženosti fosnetupitantu u skotnih ženki štakora, nije moguća usporedba izloženosti fosnetupitantu u štakora i one u ljudi na temelju AUC-a. Povećanje resorpcija opaženo je u kunića tijekom razdoblja organogeneze kod svakodnevne intravenske primjene fosnetupitanta u dozi od 6 mg/kg na dan i više (9-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za fosnetupitant i 0,4-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za netupitant pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije). U kunića nisu opaženi učinci pri dozi od 3 mg/kg na dan (5,4-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za fosnetupitant i 0,4-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za netupitant pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije). U štakora, svakodnevna intravenska primjena fosnetupitanta u dozi od 39 mg/kg tijekom razdoblja organogeneze i laktacije (pri AUC-u 3 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije) rezultirala je manjom tjelesnom težinom mladunčadi od okota do sazrijevanja i zaostajanjem u tjelesnom razvoju (odvajanje ušne školjke, otvaranje oka i odvajanje prepucija). Ti su učinci bili povezani s maternalnom toksičnošću (smanjeno dobivanje na težini i smanjena konzumacija hrane). Pri dozi od 13 mg/kg na dan (pri AUC-u 2 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije) učinaka nije bilo ni u mladunčadi ni u ženki.

Kombinacija fosnetupitanta i palonozetrona

Intravenska i intraarterijska primjena u kunića: od manifestnih znakova opažen je vrlo neznatni do blagi eritem. Mikroskopskim pregledom nisu uočene nikakve promjene.

Paravenska primjena (put primjene koji nije predviđen za lijek / pogrešna primjena) u kunića: od manifestnih znakova opaženi su vrlo neznatni do blagi eritem i vrlo neznatni edem. Na mikroskopskom pregledu zabilježena je kronična upala (od blage do umjerene), epidermalna hiperplazija (od minimalne do blage) dermisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol

dinatrijev edetat (E386)

natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (E507) (1 M za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Akynzeo prašak za koncentrat za otopinu za infuziju nije kompatibilan s otopinama koje sadrže dvovalentne katione (npr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), uključujući Hartmanovu otopinu i Ringerovu laktatnu otopinu.

Akynzeo prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primijeniti infuzijom istodobno s drugim intravenskim tvarima, aditivima ili lijekovima, ni miješati s njima, osim kad je dokazana njihova kompatibilnost. Ako se ista intravenska linija koristi za infuzije nekoliko različitih lijekova jednog za drugim, liniju je potrebno isprati 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije prije i poslije infuzije Akynzea.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

Rekonstituiranu i razrijeđenu otopinu čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Lijek se mora razrijediti odmah nakon rekonstitucije. Kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazane su za razdoblje od 24 sata pri temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna staklena bočica od 50 ml s gumenim čepom od 20 mm i aluminijskim prstenom od 20 mm.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Akynzeo se prije primjene mora rekonstituirati, a zatim razrijediti.

Priprema Akynzea

1. korak	U bočicu aseptički ubrizgajte 20 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju. Kako bi se izbjeglo stvaranje pjene, pazite da se otapalo slijeva duž stijenke bočice, odnosno da ga ne ubrizgavate u mlazu. Lagano kružeći bočicom miješajte sadržaj bočice 3 minute. Prašak se mora otopiti prije nego što se otopina razrijedi u vrećici za infuziju.
2. korak	Aseptički pripremite bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju.
3. korak	Razrjeđivanje mora uslijediti odmah nakon rekonstitucije (provedene prema 1. koraku). Aseptički izvucite sav volumen rekonstituirane otopine iz bočice lijeka AKYNZEO i prenesite ga u bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, kako bi se dobio ukupni volumen od 50 ml.
4. korak	Bočicu ili vrećicu pažljivo okrećite naopako dok se sadržaj ne razrijedi ravnomjerno.

5. korak	Prije primjene vizualno pregledajte konačnu razrijeđenu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica ili promjenu boje. U slučaju da opazite čestice i/ili promjenu boje, tu bočicu ili vrećicu nemojte upotrijebiti.
----------	---

Akynzeo se ne smije rekonstituirati ili miješati s otopinama za koje nije ustanovljeno da su fizikalno i kemijski kompatibilne (vidjeti dio 6.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 20 ml sadrži 235 mg fosnetupitanta (u obliku fosnetupitantijevog klorida), što odgovara 197,5 mg netupitanta i 0,25 mg palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Jedan ml koncentrata za otopinu sadrži 11,75 mg fosnetupitanta, što odgovara 9,87 mg netupitanta, i 0,0125 mg palonozetrona.

Nakon razrjeđivanja 1 ml otopine sadrži 4,7 mg fosnetupitanta, što odgovara 3,95 mg netupitanta, i 0,005 mg palonozetrona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 24,4 mg natrija.

Ako se razrijedi 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije, konačna otopina sadrži približno 202 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akynzeo je indiciran u odraslih za:

- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka na bazi cisplatina
- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 235 mg/0,25 mg (sadržaj jedne bočice koncentrata, razrijeđen) primijenjena u obliku infuzije tijekom 30 minuta, koja treba započeti otprilike 30 minuta prije početka svakog ciklusa kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Da bi se osigurala primjena cijele količine lijeka, na kraju infuzije potrebno je isprati infuzijsku liniju istom vrstom otopine koja se koristila za pripremu lijeka.

Kad se primjenjuje istodobno s kombinacijom fosnetupitanta i palonozetronklorida, preporučena doza peroralnog deksametazona treba biti snižena za približno 50 % (vidjeti dio 4.5 i raspored primjene u kliničkim ispitivanjima u dijelu 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze. Potreban je oprez kada se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika starijih od 75 godina zbog dugog poluvijeka djelatnih tvari i ograničenog iskustva s tom populacijom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu. Izlučivanje netupitanta putem bubrega je zanemarivo. Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se za približno 28 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Farmakokinetika palonozetrona ili netupitanta nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza, te nema podataka o učinkovitosti ili sigurnosti primjene kombinacije fosnetupitanta i palonozetronklorida u tih bolesnika. Stoga treba izbjegavati primjenu u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat 5 - 8). Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9) postoje ograničeni podaci. Budući da se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može povezati s povećanom izloženosti netupitantu, ovaj se lijek u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Akynzeo u djece u dobi od navršenog 1 mjeseca do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj se lijek primjenjuje intravenski. Poželjno je da se intravenska primjena provodi istjecanjem intravenske infuzije tijekom 30 minuta (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Konstipacija

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska stolice kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Serotoninski sindrom

Bilo je izvješća o serotoninskom sindromu uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)). Savjetuje se odgovarajuće promatranje bolesnika zbog simptoma sličnih serotoninskom sindromu (vidjeti dio 4.8).

Produljenje QT intervala

EKG ispitivanje provedeno je u zdravih odraslih dobrovoljaca, muškaraca i žena, s peroralnim netupitantom u dozi od 200 mg ili 600 mg primijenjeno u kombinaciji s peroralnim palonozetronom od 0,5 mg odnosno 1,5 mg. Ispitivanje nije dokazalo klinički važne učinke na EKG parametre: najveća točkovna procjena QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je 7,0 ms (gornja granica jednostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti 8,8 ms), opažena 16 sati nakon primjene suprat terapijskih doza (600 mg netupitanta i 1,5 mg palonozetrona). Gornja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti točkovne procjene QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je neprekidno unutar 10 ms u svim vremenskim točkama tijekom 2 dana poslije primjene lijeka u ispitivanju.

Međutim, budući da kombinacija netupitanta i palonozetronklorida sadrži antagonist receptora 5-HT₃, potreban je oprez kad se istodobno primjenjuju lijekovi koji produljuju QT interval ili u bolesnika koji imaju ili u kojih bi se moglo razviti produljenje QT intervala. Ova stanja uključuju bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenog QT intervala, poremećajem elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijom, poremećajima provođenja te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili poremećaja elektrolita. Prije primjene potrebno je korigirati hipokalemiju i hipomagnezemiju.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati za sprječavanje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije ako to nije povezano s primjenom druge kemoterapije.

Ne smije se primjenjivati za liječenje mučnine i povraćanja nakon kemoterapije.

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer su podaci u tih bolesnika ograničeni.

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju primarno putem CYP3A4 te imaju usku terapijsku širinu (vidjeti dio 4.5).

Kemoterapijski lijekovi koji su supstrati za CYP3A4

Netupitant je umjereni inhibitor CYP3A4 i može povećati izloženost kemoterapijskim lijekovima koji su supstrati za CYP3A4, npr. docetaxel (vidjeti dio 4.5). Stoga je bolesnike potrebno nadzirati zbog povećane toksičnosti kemoterapijskih lijekova koji su supstrati za CYP3A4, uključujući irinotekan. Nadalje, netupitant može također utjecati na djelotvornost kemoterapijskih lijekova kojima je potrebna metabolička aktivacija pomoću izoenzima CYP3A4.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži približno 24,4 mg natrija po bočici, što odgovara 1,22 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Ako se razrijedi 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, konačna otopina sadrži približno 202 mg natrija po dozi, što odgovara 10,1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Kada se primjenjuje intravenski, fosnetupitant se brzo konvertira u netupitant. Nakon intravenske primjene fosnetupitanta vjerojatne su interakcije s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari koje ulaze u interakciju s netupitantom kad je primijenjen peroralno. Podaci u nastavku dobiveni su u ispitivanjima s peroralno primjenjivanim netupitantom i ispitivanjima s intravenski primjenjivanim fosnetupitantom.

U ljudi, netupitant se eliminira uglavnom metabolizmom u jetri posredovanim pomoću CYP3A4 uz minimalno izlučivanje putem bubrega. U dozi od 300 mg netupitant je u ljudi supstrat i umjereni inhibitor CYP3A4. Palonozetron se iz tijela eliminira i izlučivanjem putem bubrega i metaboličkim putevima, s tim da kod izlučivanja metaboličkim putevima posreduje više enzima CYP-a. Palonozetron se uglavnom metabolizira putem CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira niti ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički važnim koncentracijama.

Interakcija između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona

Između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona nisu opažene klinički važne farmakokinetičke interakcije.

Interakcija sa supstratima izoenzima CYP3A4

Deksametazon

Istodobna primjena jedne peroralne doze netupitanta od 300 mg ili jedne intravenske doze od 235 mg fosnetupitanta s režimom deksametazona (20 mg 1. dana, a zatim 8 mg dvaput na dan od 2. do 4. dana) značajno je povećala izloženost deksametazonu na način ovisan o vremenu i dozi. Kod istodobne primjene netupitanta od 300 mg ili fosnetupitanta od 235 mg, vrijednosti AUC_{84-108} te $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povećale su se 2,4 puta. Kada se davao u kombinaciji s deksametazonom, farmakokinetički profil netupitanta bio je nepromijenjen. S obzirom na to, doza peroralnog deksametazona treba biti smanjena za otprilike 50 % kada se primjenjuje istodobno s kombinacijom fosnetupitanta i palonozetronklorida (vidjeti dio 4.2).

Kemoterapijski lijekovi (docetaksel, etopozid, ciklofosfamid)

Kod istodobne primjene s netupitant/palonozetron kapsulama, izloženost docetakselu povećala se 37 %, a etopozidu 21 %. Takav učinak nije opažen s ciklofosfamidom nakon istodobne primjene s netupitantom.

Oralna kontracepcija

Kad su se netupitant/palonozetron kapsule davale s jednom peroralnom dozom od 60 µg etinilestradiola i 300 µg levonorgestrela nije bilo značajnog učinka na AUC etinilestradiola, a AUC levonorgestrela povećao se za 1,4 puta; klinički učinci na djelotvornost hormonskih kontraceptiva nisu vjerojatni. Nisu opažene značajne promjene farmakokinetike netupitanta i palonozetrona.

Eritromicin i midazolam

Izloženost eritromicinu povećala se približno 1,3 puta, a midazolamu 2,4 puta kada je svaki od njih primijenjen istodobno s peroralnim netupitantom. Ti se učinci nisu smatrali klinički značajnima. Kod istodobne primjene bilo midazolama bilo eritromicina, farmakokinetički profil netupitanta ostao je nepromijenjen. Mogući učinci povećanih plazmatskih koncentracija midazolama ili drugih benzodiazepina metaboliziranih putem CYP3A4 (alprazolam, triazolam) moraju se uzeti u obzir kada se te djelatne tvari primjenjuju istodobno s kombinacijom netupitanta i palonozetronklorida.

Serotoninergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma nakon istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući SSRI-jeve kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram i SNRI-jeve kao što su venlafaksin ili duloksetin) (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant se metabolizira uglavnom putem CYP3A4; stoga istodobna primjena s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju aktivnost CYP3A4 može utjecati na koncentraciju netupitanta u plazmi. Zbog toga istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupiti oprezno, a istodobnu primjenu s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom) treba izbjegavati. Nadalje,

ovaj lijek treba s oprezom davati bolesnicima koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari uske terapijske širine koje se primarno metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin.

Učinak ketokonazola i rifampicina

Primjena ketokonazola, inhibitora CYP3A4, s peroralno primijenjenim netupitant/palozetron kapsulama povećala je AUC netupitanta 1,8 puta, a C_{max} 1,3 puta u usporedbi s primjenom samo Akynzea. Istodobna primjena ketokonazola nije utjecala na farmakokinetiku palozetrona. Primjena rifampicina, induktora CYP3A4, sa samim peroralno primijenjenim Akynzeom smanjila je AUC netupitanta 5,2 puta, a C_{max} 2,6 puta. Istodobna primjena rifampicina nije utjecala na farmakokinetiku palozetrona. Stoga istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupiti oprezno, a istodobnu primjenu s jakim induktorima (npr. rifampicinom) treba izbjegavati.

Dodatne interakcije

Nije vjerojatna interakcija fosnetupitant/palozetron koncentrata za otopinu za infuziju s lijekovima koji su supstrati P-gp-a. Netupitant nije supstrat P-gp-a. Kada je netupitant primijenjen 8. dana u 12-dnevnom režimu primjene digoksina, nisu opažene promjene u farmakokinetici digoksina. Nije vjerojatno da će fosnetupitant, netupitant i njegovi metaboliti inhibirati efluksni prijenosnik BCRP i, ako se to dogodi, od male je kliničke značajnosti.

In vitro podaci pokazuju da fosnetupitant inhibira UGT2B7/UGT2B15, a netupitant inhibira UGT2B7, no veličina takvog učinka nije ustanovljena u kliničkom okruženju. Stoga se preporučuje oprez kada se netupitant i fosnetupitant kombiniraju s peroralnim supstratom ovoga enzima (npr. zidovudinom, valproatnom kiselinom, morfinom).

In vitro podaci upućuju na to da netupitant inhibira efluks prijenosnika BCRP. Klinička značajnost toga učinka nije ustanovljena.

In vitro podaci pokazuju da je netupitant inhibitor P-gp-a. Prema ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, netupitant ne utječe na izloženost digoksinu, supstratu P-gp-a, ali povećava njegov C_{max} za 1,09 puta [90 % CI 0,9 - 1,31]. Nije isključeno da ovaj učinak možda bude i izraženiji, a time i klinički značajan u bolesnika s rakom, a osobito onih s poremećenom funkcijom bubrega. Stoga se preporučuje oprez kada se netupitant kombinira s digoksinom ili s drugim supstratima P-gp-a kao što su dabigatran ili kolhicin.

Farmakodinamičke interakcije

Akynzeo sadrži antagonist receptora 5-HT₃, palozetron, koji može povećati produljenje QT intervala. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval, uključujući između ostalog: levofloksacin, amitriptilin, alfuzosin, azitromicin, arsenov trioksid (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, preporučuje se oprez kada se fosnetupitant/palozetron primjenjuju istodobno s lijekovima za koje je poznato da induciraju hipokalemiju, kao što su ampicilin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazidi, ili lijekovima za koje je poznato da induciraju bradikardiju, kao što su beta-blokatori, verapamil, diltiazem, digitalis i antiaritmici.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju biti trudne ili zatrudnjeti dok se liječe fosnetupitant/palozetron koncentratom za otopinu za infuziju. Prije liječenja, svim ženama koje nisu u menopauzi treba provesti test na trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i još do mjesec dana nakon liječenja ovim lijekom.

Trudnoća

Fosnetupitant

Nema podataka o primjeni fosnetupitanta ili netupitanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogene učinke u kunića bez granice sigurnosti (vidjeti dio 5.3).

Palonosetron

Nema podataka o primjeni palonosetrona u trudnica. Podaci dobiveni na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak palonosetrona na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Akynzeo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se palonosetron ili netupitant u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Akynzeo se ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja ovim lijekom i još 1 mjesec nakon zadnje doze.

Plodnost

Fosnetupitant

U ispitivanjima na životinjama nije opažen učinak na plodnost.

Palonosetron

U ispitivanju na štakorima opažena je degeneracija sjemenskog epitela (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Akynzeo umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima niti ne rukuju strojevima ako im se pojave takvi simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Česte nuspojave zabilježene uz Akynzeo bile su glavobolja (3,6 %), konstipacija (3,0 %) i umor (1,2 %). Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su klasificirane prema sljedećem dogovoru:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Rijetke
<i>Infekcije i infestacije</i>			cistitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		neutropenija	leukopenija
		leukocitoza	limfocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		oslabljen apetit	hipokalemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		nesanica	akutna psihoza
			promijenjeno raspoloženje
			poremećaj spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	omaglica	hipoestezija
			somnolencija
<i>Poremećaji oka</i>			konjunktivitis
			zamućen vid
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		vertoglavica	tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>		atrioventrikularni blok prvog stupnja	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok drugog stupnja
		poremećaj provođenja	blok lijeve grane snopa
		tahikardija	blok desne grane snopa
			insuficijencija mitralnog zaliska
			ishemija miokarda
			ventrikularne ekstrasistole
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipertenzija	navale crvenila
			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		štucanje	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija	distenzija abdomena	suha usta
		bol u abdomenu	disfagija
		proljevi	podrigivanje
		dispepsija	hemoroidi
		flatulencija	obložen jezik
		mučnina	povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		alopecija	eritem
		urtikarija	pruritus
			osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			bol u leđima
			bol u udovima

Klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Rijetke
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor	astenija	osjećaj vrućine
			nekardijalni bol u prsištu
			nenormalan okus lijeka
<i>Pretrage</i>		povišene transaminaze u jetri	povišen bilirubin u krvi
		povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena kreatinfosfokinaza u krvi
		povišen kreatinin u krvi	povišena kreatinfosfokinaza MB u krvi
		produljen QT u elektrokardiogramu	povišena urea u krvi
			depresija ST segmenta u elektrokardiogramu
			abnormalan ST-T segment u elektrokardiogramu
			povišen mioglobin u krvi
			povišen broj neutrofila
			povišen troponin

Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da je profil nuspojava uglavnom sličan onome u kliničkim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Netupitant:

Nema čestih nuspojava koje se mogu pripisati netupitantu, novom sastojku fiksne kombinacije.

Palonosetron:

Povezano s primjenom palonosetrona u dozi od 0,75 mg, zabilježeni su slučajevi konstipacije s fekalnom impakcijom koji su zahtijevali hospitalizaciju.

Osim toga, oticanje očiju, dispneja i mialgija zabilježene su kao nuspojave peroralnog palonosetrona, ali nisu opažene tijekom razvoja kombinacije netupitanta i palonosetronklorida. Sve ove nuspojave bile su manje česte.

Vrlo rijetki slučajevi anafilaksije, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcija i šoka zabilježeni su tijekom upotrebe intravenskog palonosetrona nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi mogu uključivati koprivnjaču, svrbež, angioedem, nizak krvni tlak, stezanje u grlu, stezanje u prsnoj koži, dispneju, gubitak svijesti.

Slučajevi serotoninskog sindroma zabilježeni su uz primjenu palonosetrona samog. Znakovi mogu uključivati tremor, agitaciju, znojenje, mioklonične pokrete, hipertoniju i vrućicu.

Sigurnosni profil Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrata za otopinu za infuziju bio je sličan onome opaženom kod primjene Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdih kapsula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Na temelju iskustva sa zdravim ispitanicima koji su bili izloženi peroralnom netupitantu u dozi od 600 mg u kombinaciji s palonozetronom od 1,50 mg, mogući akutni simptomi predoziranja su glavobolja, omaglica, konstipacija, anksioznost, palpitacije, euforično raspoloženje i bolovi u nogama. U slučaju predoziranja, primjenu lijeka treba prekinuti i pristupiti općem potpornom liječenju uz praćenje. Zbog antimetičkog djelovanja netupitanta i palonozetrona, medikamentozno potaknuta emeza možda ne bude učinkovita. Nisu provedena ispitivanja uklanjanja dijalizom. Međutim, zbog velikog volumena distribucije palonozetrona i netupitanta, nije vjerojatno da je dijaliza učinkoviti način liječenja predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi protiv mučnine, antagonisti serotonina (5-HT₃), ATK oznaka: A04AA55

Mehanizam djelovanja

Netupitant je selektivni antagonist receptora tvari P / neurokinina 1 (NK₁) u ljudi.

Fosnetupitant je prolijek netupitanta i nakon intravenske primjene brzo se konvertira u netupitant (vidjeti dio 5.2).

Palonozetron je antagonist receptora 5-HT₃, koji ima veliki afinitet vezanja za taj receptor, a mali ili nikakav afinitet za druge receptore. Kemoterapijske tvari uzrokuju mučninu i povraćanje stimulacijom otpuštanja serotonina iz enterokromafinih stanica tankog crijeva. Serotonin zatim aktivira receptore 5-HT₃ smještene na vagusnim aferentnim vlaknima, čime se pobuđuje refleks povraćanja.

Odgodena emeza povezana je s djelovanjem tvari P koja aktivira receptore neurokinina 1 (NK₁) iz obitelji tahikinina (široko rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu). Kako su pokazala ispitivanja *in vitro* i *in vivo*, netupitant inhibira odgovore posredovane putem tvari P.

Pokazalo se da netupitant, nakon primjene u dozi od 300 mg, prolazi krvno-moždanu barijeru uz popunjenost receptora NK₁ od 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % i 76,0 % u strijatumu u 6., 24., 48., 72. odnosno 96. satu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva zasebna ključna ispitivanja, pokazalo se da peroralna primjena Akynzea u kombinaciji s deksametazonom sprječava akutnu i odgođenu mučninu i povraćanje povezane s visoko i umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

Ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 694 bolesnika u usporednim skupinama, uspoređena je djelotvornost i sigurnost jednostrukih doza peroralnog netupitanta u kombinaciji s peroralnim palonozetronom i jedne peroralne doze palonozetrona, u bolesnika s rakom na kemoterapijskom protokolu s cisplatinom (medijan doze = 75 mg/m²). Djelotvornost Akynzea procijenjena je u 135 bolesnika koji su primili jednu peroralnu dozu (netupitant 300 mg i palonozetron 0,5 mg) te 136 bolesnika koji su primili samo peroralni palonozetron u dozi od 0,5 mg.

U tablici 2 ispod prikazani su terapijski režimi skupina koje su primale Akynzeo i palonozetron 0,5 mg.

Tablica 2: Režim liječenja peroralnim antiemeticima – ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 4. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg jedanput na dan
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvaput na dan

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) (definiran kao stanje bez emetičkih epizoda, bez simptomatske terapije) unutar 120 sati (cijela faza) nakon početka primjene visoko emetogene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici ispod.

Tablica 3: Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju cisplatinom u kojih je postignut odgovor, prema terapijskoj skupini i fazi

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-vrijednost
Primarni ishod			
Potpuni odgovor Cijela faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Bez emeze			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza	91,9	80,1	0,006
Cijela faza	91,1	76,5	0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Odgođena faza	90,4	80,9	0,004
Cijela faza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akutna faza: od 0 do 24 sata poslije terapije cisplatinom.

[†]Odgođena faza: od 25 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

[§]Cijela faza: od 0 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

Ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju superiornosti na usporednim skupinama s aktivnom kontrolom, djelotvornost i sigurnost jedne peroralne doze Akynzea uspoređena je s jednom peroralnom dozom palonozetrona od 0,5 mg u bolesnika s rakom, za koje je bio planiran prvi ciklus protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom za liječenje solidnog zloćudnog tumora. U vrijeme provedbe ispitivanja, kemoterapijski protokoli koji su sadržavali antraciklin i ciklofosfamid smatrali su se umjereno emetogenim. Novijim smjernicama ovi su protokoli promijenjeni u visoko emetogene.

Svi bolesnici primili su jednu peroralnu dozu deksametazona.

Tablica 4: Režim liječenja peroralnim antiemetičima – ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 3. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	bez antiemetičkog liječenja
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	bez antiemetičkog liječenja

Nakon završetka 1. ciklusa, bolesnici su mogli izabrati da sudjeluju u produžetku od nekoliko ciklusa, s tim da primaju istu terapiju koja im je dodijeljena u 1. ciklusu. Nije bilo unaprijed određene granice u broju ponavljanih uzastopnih ciklusa za bilo kojeg bolesnika. Ispitivani lijek primilo je ukupno 1450 bolesnika (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725). Od njih, 1438 bolesnika (98,8 %) završilo je 1. ciklus, a 1286 bolesnika (88,4 %) nastavilo je liječenje u produžetku od više ciklusa. Ukupno 907 bolesnika (62,3 %) završilo je produžetak ispitivanja od više ciklusa, do najviše osam ciklusa liječenja.

Ukupno 724 bolesnika (99,9 %) liječeno je ciklofosfamidom. Svi bolesnici bili su dodatno liječeni ili doksorubicinom (68,0 %) ili epirubicinom (32,0 %).

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora u odgođenoj fazi, 25 – 120 sati nakon početka primjene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici 5 ispod.

Tablica 5: Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju antraciklinom i ciklofosfamidom u kojih je postignut odgovor, po terapijskoj skupini i fazi – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-vrijednost*
Primarni ishod			
Potpuni odgovor			
Odgođena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Cijela faza [§]	74,3	66,6	0,001
Bez emeze			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Odgođena faza	81,8	75,6	0,004
Cijela faza	79,8	72,1	<0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	87,3	87,9	nije značajno
Odgođena faza	76,9	71,3	0,014
Cijela faza	74,6	69,1	0,020

* p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelova testa, stratificirana prema dobnoj skupini i regiji.

[‡] Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom.

[†] Odgođena faza: od 25 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom.

[§] Cijela faza: od 0 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom.

Bolesnici su nastavili u produžetku od više ciklusa do 7 dodatnih ciklusa kemoterapije. Antiemetičko djelovanje Akynzea održalo se kroz sve ponavljane cikluse u onih bolesnika koji su nastavili sudjelovanje u svakom od višestrukih ciklusa.

Utjecaj mučnine i povraćanja na svakodnevni život bolesnika bio je procijenjen na temelju FLIE upitnika (engl. *Functional Living Index - Emesis*). Udio bolesnika bez sveukupnog utjecaja na svakodnevni život bio je 6,3 % veći (p-vrijednost = 0,005) u skupini koja je primala Akynzeo (78,5 %) nego u skupini koja je primala palonozetron (72,1 %).

Ispitivanje sigurnosti primjene u više ciklusa u bolesnika koji su primali visoko emetogenu kemoterapiju ili umjereno emetogenu kemoterapiju

U odvojenom ispitivanju, ukupno 413 bolesnika koji su primali početni i ponavljane cikluse kemoterapije (uključujući protokole s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom i doksorubicinom) bili su randomizirani i primali su ili Akynzeo (n = 309) ili aprepitant i palonozetron (n = 104). Sigurnost i djelotvornost održale su se tijekom svih ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Akynzeo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji sprječavanja mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, sukladno odluci o PIP-u za odobrene indikacije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Netupitant

Nema podataka za apsolutnu bioraspoloživost netupitanta u ljudi; na temelju podataka iz dva ispitivanja s intravenskim netupitantom, procijenjeno je da je bioraspoloživost u ljudi veća od 60 %. U ispitivanjima s jednom peroralnom dozom, netupitant je bio mjerljiv u plazmi između 15 minuta i 3 sata nakon primljene doze. Koncentracije u plazmi slijedile su proces apsorpcije prema kinetici prvog reda i dosegle C_{max} za otprilike 5 sati. Postojao je supra-proporcionalan porast u parametrima C_{max} i AUC za doze od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrava ispitanika koji su primili jednu peroralnu dozu netupitanta od 300 mg, maksimalna koncentracija netupitanta u plazmi (C_{max}) bila je 486 ± 268 ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), medijan vremena do maksimalne koncentracije (T_{max}) bio je 5,25 sati, a vrijednost AUC-a bila je 15032 ± 6858 h.ng/ml. U analizi objedinjenih podataka, izloženost netupitantu bila je viša u žena nego u muškaraca; zabilježeno je povećanje od 1,31 puta u C_{max} , 1,02 puta za AUC i 1,36 puta u poluvijeku. $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} netupitanta povećali su se 1,1 puta odnosno 1,2 puta nakon obroka s visokim udjelom masti.

Fosnetupitant

Nakon jedne doze Akynzea primijenjene kao 30-minutna infuzija zdravim ispitanicima i bolesnicima s rakom, fosnetupitant je dosegao C_{max} na kraju infuzije s prividnim terminalnim poluvijekom kraćim od 1 sata. U roku od 30 minuta od završetka infuzije, koncentracija fosnetupitanta snizila se na manje od 1 % vrijednosti C_{max} . Farmakokinetički parametri netupitanta i palonozetrona bili su slični onima opaženima nakon primjene Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdih kapsula.

Tablica 6: Farmakokinetički parametri (srednja vrijednost i CV %) nakon jedne doze Akynzeo koncentrata za otopinu za infuziju primijenjene zdravim ispitanicima i bolesnicima s rakom

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonozetron ²
C_{max} (ng/ml)	Zdravi ispitanici	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Bolesnici	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	Zdravi ispitanici	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Bolesnici	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	Zdravi ispitanici	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	Bolesnici	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	Zdravi ispitanici	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)

	Bolesnici	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)
--	-----------	-----------	----------	---------

¹ medijan (min – maks); ² i.v. bolus primijenjen zdravim ispitanicima; CV = koeficijent varijacije

Iako su sistemske izloženosti netupitantu bile slične u obje skupine, vrijednosti C_{max} i AUC fosnetupitanta bile su niže u bolesnika nego u zdravih ispitanika.

U zdravih ispitanika, s povećanjem doze fosnetupitanta od 17,6 do 353 mg došlo je do povećanja sistemske izloženosti fosnetupitantu koje je bilo proporcionalno dozi.

Palonozetron

Nakon peroralne primjene, palonozetron se dobro apsorbira uz svoju apsolutnu bioraspoloživost koja doseže 97 %. Nakon jedne peroralne doze puferirane otopine, prosječna maksimalna koncentracija palonozetrona (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ($AUC_{0-\infty}$) bile se proporcionalne dozi za raspon doze od 3,0 do 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u zdravih ispitanika.

U 36 zdravih muškaraca i žena koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona od 0,5 mg, maksimalna koncentracija palonozetrona u plazmi (C_{max}) bila je $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), a vrijeme do maksimalne koncentracije (T_{max}) iznosilo je $5,1 \pm 1,7$ sati. U žena ($n = 18$), srednja vrijednost AUC-a bila je 35 % viša, a srednja vrijednost C_{max} 26 % viša nego u muškaraca ($n = 18$). U 12 bolesnika s rakom koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona u dozi od 0,5 mg jedan sat prije kemoterapije, C_{max} je iznosio $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a T_{max} $5,1 \pm 5,9$ sati. Vrijednost AUC-a bila je 30 % veća u bolesnika s rakom nego u zdravih ispitanika. Obrok s visokim sadržajem masti nije utjecao na C_{max} i AUC peroralnog palonozetrona.

Distribucija

Netupitant

Nakon jedne peroralne doze netupitanta od 300 mg u bolesnika s rakom, raspoređivanje netupitanta bilo je karakterizirano modelom od dva odjeljka s procijenjenim medijanom sistemskog klirensa od 20,5 l/h i velikim volumenom distribucije u središnjem odjeljku (486 l). Vezanje netupitanta te njegovih dvaju glavnih metabolita M1 i M3 na proteine u ljudskoj plazmi iznosi > 99 % pri koncentracijama u rasponu od 10 do 1500 ng/ml. Treći glavni metabolit, M2, vezan je za proteine plazme > 97 %.

Fosnetupitant

Srednja vrijednost \pm SD volumena distribucije (V_z) za fosnetupitant iznosila je u zdravih ispitanika 124 ± 76 l, a u bolesnika 296 ± 535 l. Vezanje fosnetupitanta na proteine u ljudskoj plazmi iznosilo je 92 % pri koncentraciji od 1 mikromola i 95 % pri 10 mikromola. Slobodna frakcija bila je u rasponu od 5 do 8 %.

Palonozetron

Palonozetron ima volumen distribucije od približno $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približno 62 % palonozetrona vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Netupitant

Kod peroralnih doza netupitanta od 30 mg i više, u ljudskoj plazmi otkrivena su tri metabolita (dezmetil derivat, M1; N-oksidi derivat, M2; OH-metil derivat, M3). Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP3A4, a u manjoj mjeri CYP2D6 i CYP2C9 u metabolizmu netupitanta. Nakon primjene jedne peroralne doze od 300 mg netupitanta, prosječni omjeri netupitanta u plazmi/radioaktivnosti u plazmi kretali su se u rasponu od 0,13 do 0,49 tijekom 96 sati poslije doze. Omjeri su ovisili o vremenu s tim da su se vrijednosti postupno smanjivale nakon više od 24 sata poslije doze, što ukazuje da se netupitant brzo metabolizira. Srednja vrijednost C_{max} bila je približno 11 %, 47 % i 16 % ishodišnog spoja za M1, M2 odnosno M3; M2 je imao najniži AUC u odnosu na ishodišni spoj (14 %) dok su M1 i M3 imali AUC približno 29 % odnosno 33 % ishodišnog spoja. Svi metaboliti M1, M2 i M3 pokazali su se farmakološki djelatnim u životinjskom modelu farmakodinamike, pri čemu je M3 bio najpotentiji, a M2 najmanje djelatnan.

Fosnetupitant

Fosnetupitant se *in vivo* brzo konvertira u netupitant metaboličkom hidrolizom. U bolesnika koji su intravenski primali Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat za otopinu za infuziju, izloženost netupitantu bila je 17 puta veća od izloženosti fosnetupitantu, kako je određeno na temelju omjera njihovih AUC-a. Metaboliti netupitanta M1, M2 i M3 brzo su nastajali iz oslobođenog netupitanta. Izloženosti metabolitima M1, M2 i M3 iznosile su 32 %, 21 % i 28 % izloženosti netupitantu, kako je određeno na temelju omjera njihovih AUC-a. Medijan t_{max} za M1, M2 odnosno M3 bio je 12, 2 odnosno 12 sati.

Palonozetron

Palonozetron se eliminira višestrukim putevima, s tim da se približno 50 % metabolizira i tvori dva primarna metabolita: N-oksidi-palonozetron i 6-S-hidroksi-palonozetron. Svaki od ovih metabolita ima manje od 1 % djelovanja palonozetrona kao antagonista receptora 5-HT₃. Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP2D6, a u manjoj mjeri CYP3A4 i CYP1A2 u metabolizmu palonozetrona. Međutim, klinički farmakokinetički parametri nisu značajno različiti između slabih i jakih metabolizatora supstrata CYP2D6.

Eliminacija

Netupitant

Nakon primjene jedne doze Akynzea u bolesnika s rakom, netupitant se eliminira iz tijela multieksponencijalno, s prividnim srednjim poluvijekom eliminacije od 88 sati. Klirens putem bubrega nije značajan put eliminacije za tvari povezane s netupitantom. Prosječna frakcija peroralne doze netupitanta koji se izlučuje nepromijenjen u mokraći manja je od 1 %; ukupno 3,95 % radioaktivne doze nađeno je u mokraći, a 70,7 % u stolici. Približno pola radioaktivnosti primijenjene peroralno kao [14C]-netupitant otkriveno je u mokraći i stolici unutar 120 h od primjene doze. Procijenjeno je da je eliminacija na oba načina završila do 29. - 30. dana nakon doze.

Fosnetupitant

Nakon intravenske infuzije Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrata za otopinu za infuziju, profil koncentracija fosnetupitanta u plazmi slijedio je biekspencijalni pad. Trideset minuta nakon završetka infuzije, srednja vrijednost koncentracije fosnetupitanta u plazmi iznosila je manje od 1 % vrijednosti C_{max} .

Palonozetron

Nakon primjene jedne peroralne doze od 0,75 mg [14C]-palonozetrona u šest zdravih ispitanika, 85 % do 93 % ukupne radioaktivnosti bilo je izlučeno mokraćom, a 5 % do 8 % eliminirano stolicom. Količina nepromijenjenog palonozetrona izlučenog mokraćom predstavljala je približno 40 % primijenjene doze. U zdravih ispitanika koji su uzeli kapsule palonozetrona od 0,5 mg, terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) palonozetrona iznosio je 37 ± 12 sati (srednja vrijednost \pm SD), a u bolesnika s rakom, $t_{1/2}$ je bio 48 ± 19 sati. Nakon jedne doze od približno 0,75 mg intravenski primijenjenog palonozetrona, ukupni tjelesni klirens palonozetrona u zdravih ispitanika iznosio je 160 ± 35 ml/h/kg (srednja vrijednost \pm SD), a bubrežni klirens $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Netupitant

Maksimalna koncentracija i ukupna izloženost netupitantu bile su povećane u ispitanika s blagim ($n = 8$), umjerenim ($n = 8$) i teškim ($n = 2$) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, iako je postojala naglašena individualna varijabilnost i u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika. U usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, izloženost netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$) bila je 11 %, 28 % i 19 % viša u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 70 %, 88 % odnosno 143 % viša u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ograničeni su podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9).

Palonozetron

Oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i srednja sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, to ne zahtijeva sniženje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Netupitant

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu netupitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju ADME, manje od 5 % svih tvari povezanih s netupitantom izlučeno je u mokraći, a manje od 1 % doze netupitanta izlučeno je nepromijenjeno u mokraći te bi stoga sva akumulacija netupitanta ili metabolita nakon jedne doze trebala biti zanemariva. Nadalje, ispitivanje populacijske farmakokinetike nije pokazalo korelaciju između farmakokinetičkih parametara netupitanta i biljega poremećaja funkcije bubrega.

Palonozetron

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se približno 28 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitivanju populacijske farmakokinetike, bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina (CL_{CR}) imali su također smanjeni klirens palonozetrona, ali to smanjenje ne bi trebalo rezultirati značajnom promjenom u izloženosti palonozetronu.

Stoga se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega Akynzeo može primjenjivati bez prilagodbe doze.

Ni netupitant niti palonozetron nisu bili procijenjeni u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Palonozetron

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalnih izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Degeneracija sjemenskog epitela bila je povezana s palonozetronom nakon mjesec dana ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doze u štakora. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, parturiciju ili postnatalni razvoj. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6). Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (svaka doza uzrokovala je izloženost najmanje 15 puta veću od terapijske izloženosti u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine, uzrokovale su povećanu stopu tumora jetre, neoplazmi endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, moždini nadbubrežnih žlijezda) i tumora kože u štakora, ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu sasvim poznati, ali budući da se radilo o visokim dozama, a ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnim za kliničku primjenu.

Netupitant i kombinacija s palonozetronom

Učinci u nekliničkim ispitivanjima temeljenim na sigurnosnoj farmakologiji i toksičnosti jedne i ponovljenih doza bili su opaženi samo kod izloženosti koje su se smatrale većima od maksimalne ljudske izloženosti, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu. Fosfolipidoza (pjenasti makrofazi) opažena je uz primjenu netupitanta nakon ponavljane primjene u štakora i pasa. Učinci su bili reverzibilni ili djelomično reverzibilni nakon razdoblja oporavka. Nije poznat značaj ovih nalaza u ljudi.

Neklinička ispitivanja pokazuju da netupitant i njegovi metaboliti te kombinacija s palonozetronom, samo u vrlo visokim koncentracijama mogu blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Ispitivanja reprodukcije u životinja s netupitantom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost, parturiciju ili postnatalni razvoj. Povećana incidencija položajnih abnormalnosti udova i šapa u fetusa, spojene sternebre i ageneze akcesornog režnja pluća, opažena je nakon svakodnevne primjene netupitanta u kunića u dozi od 10 mg/kg na dan i višoj u razdoblju organogeneze. U pilot ispitivanju određivanja raspona doze u kunića, rascjep nepca, mikroftalmija i afakija opaženi su u četiri fetusa iz jednog legla u skupini koja je primala 30 mg/kg na dan. Značajnost tih nalaza u ljudi nije poznata. Nema podataka iz ispitivanja na životinjama za netupitant s obzirom na prijenos kroz posteljicu i laktaciju. Netupitant nije mutagen.

Fosnetupitant

Svakodnevna intravenska primjena fosnetupitanta u štakora tijekom razdoblja organogeneze (pri AUC-u 3 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije) dovela je do zakasnele osifikacije pubisa. U štakora nisu opaženi učinci na embriofetalni razvoj kad se fosnetupitant primjenjivao u dozi do 13 mg/kg dnevno (pri AUC-u 2 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije). Zbog ograničenih podataka o sistemskoj izloženosti fosnetupitantu u skotnih ženki štakora, nije moguća usporedba izloženosti fosnetupitantu u štakora i one u ljudi na temelju AUC-a. Povećanje resorpcija opaženo je u kunića tijekom razdoblja organogeneze kod svakodnevne intravenske primjene fosnetupitanta u dozi od 6 mg/kg na dan i više (9-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za fosnetupitant i 0,4-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za netupitant pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije). U kunića nisu opaženi učinci pri dozi od 3 mg/kg na dan (5,4-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za fosnetupitant i 0,4-strukoj vrijednosti AUC-a u ljudi za netupitant pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije). U štakora, svakodnevna intravenska primjena fosnetupitanta u dozi od 39 mg/kg tijekom razdoblja organogeneze i laktacije (pri AUC-u 3 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije) rezultirala je manjom tjelesnom težinom mladunčadi od okota do sazrijevanja i zaostajanjem u tjelesnom razvoju (odvajanje ušne školjke, otvaranje oka i odvajanje prepucija). Ti su učinci bili povezani s maternalnom toksičnošću (smanjeno dobivanje na težini i smanjena konzumacija hrane). Pri dozi od 13 mg/kg na dan (pri AUC-u 2 puta većem od AUC-a za netupitant u ljudi pri preporučenoj jednoj dozi koja se daje u svakom ciklusu kemoterapije) učinaka nije bilo ni u mladunčadi ni u ženki.

Kombinacija fosnetupitanta i palonozetrona

Intravenska i intraarterijska primjena u kunića: od manifestnih znakova opažen je vrlo neznatni do blagi eritem. Mikroskopskim pregledom nisu uočene nikakve promjene.

Paravenska primjena (put primjene koji nije predviđen za lijek / pogrešna primjena) u kunića: od manifestnih znakova opaženi su vrlo neznatni do blagi eritem i vrlo neznatni edem. Na mikroskopskom pregledu zabilježena je kronična upala (od blage do umjerene), epidermalna hiperplazija (od minimalne do blage) dermisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
dinatrijev edetat (E386)
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (E507) (1 M za podešavanje pH)
voda

6.2 Inkompatibilnosti

Akynzeo koncentrat za otopinu za infuziju nije kompatibilan s otopinama koje sadrže dvovalentne katione (npr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), uključujući Hartmanovu otopinu i Ringerovu laktatnu otopinu.

Akynzeo koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primijeniti infuzijom istodobno s drugim intravenskim tvarima, aditivima ili lijekovima, ni miješati s njima, osim kad je dokazana njihova kompatibilnost. Ako se ista intravenska linija koristi za infuzije nekoliko različitih lijekova jednog za drugim, liniju je potrebno isprati 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije prije i poslije infuzije Akynzea.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Razrijeđenu otopinu čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni nakon razrijeđivanja dokazane su za razdoblje od 24 sata pri temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna staklena bočica od 20 ml s gumenim čepom od 20 mm i aluminijskim prstenom od 20 mm.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Akynzeo se prije primjene mora razrijediti.

Priprema Akynzea

1. korak	Aseptički pripremite bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju.
2. korak	Aseptički izvucite sav volumen koncentrata iz bočice lijeka AKYNZEO i prenesite ga u bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, kako bi se dobio ukupni volumen od 50 ml.
3. korak	Prije primjene vizualno pregledajte konačnu razrijeđenu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica ili promjenu boje. U slučaju da opazite čestice i/ili promjenu boje, tu bočicu ili vrećicu nemojte upotrijebiti.

Akynzeo se ne smije razrijediti ili miješati s otopinama za koje nije ustanovljeno da su fizikalno i kemijski kompatibilne (vidjeti dio 6.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrde kapsule
netupitant/palonozetron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 300 miligrama netupitanta i 0,5 miligrama palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu i sorbitol (E420). Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

1 tvrda kapsula
4 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

akynzeo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrde kapsule
netupitant/palonozetron

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
fosnetupitant/palonozetron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta (u obliku fosnetupitantijevog klorida), što odgovara 197,5 mg netupitanta, i 0,25 mg palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 4,7 mg fosnetupitanta, što odgovara 3,95 mg netupitanta, i 0,005 mg palonozetrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid i kloridnu kiselinu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja: 24 sata na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
fosnetupitant/palonozetron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta (u obliku fosnetupitantijevog klorida), što odgovara 197,5 mg netupitanta, i 0,25 mg palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 4,7 mg fosnetupitanta, što odgovara 3,95 mg netupitanta, i 0,005 mg palonozetrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid i kloridnu kiselinu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja: 24 sata na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat za otopinu za infuziju
fosnetupitant/palonozetron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 235 mg fosnetupitanta (u obliku fosnetupitantijevog klorida), što odgovara 197,5 mg netupitanta, i 0,25 mg palonozetrona (u obliku palonozetronklorida). Jedan ml koncentrata za otopinu sadrži 11,75 mg fosnetupitanta, što odgovara 9,87 mg netupitanta, i 0,0125 mg palonozetrona.

Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 4,7 mg fosnetupitanta, što odgovara 3,95 mg netupitanta, i 0,005 mg palonozetrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, kloridnu kiselinu i vodu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja: 24 sata na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat za otopinu za infuziju
fosnetupitant/palonozetron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 235 mg fosnetupitanta (u obliku fosnetupitantijevog klorida), što odgovara 197,5 mg netupitanta, i 0,25 mg palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).
Jedan ml koncentrata za otopinu sadrži 11,75 mg fosnetupitanta, što odgovara 9,87 mg netupitanta, i 0,0125 mg palonozetrona.

Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 4,7 mg fosnetupitanta, što odgovara 3,95 mg netupitanta, i 0,005 mg palonozetrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, kloridnu kiselinu i vodu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja: 24 sata na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrde kapsule netupitant/palonozetron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Akynzeo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Akynzeo
3. Kako uzimati Akynzeo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Akynzeo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Akynzeo i za što se koristi

Što je Akynzeo

Akynzeo sadrži dva lijeka (djelatne tvari) pod nazivom:

- netupitant
- palonozetron.

Za što se Akynzeo koristi

Akynzeo se primjenjuje kako bi se u odraslih osoba s rakom spriječila mučnina ili povraćanje za vrijeme liječenja protiv raka koje se naziva „kemoterapija“.

Kako Akynzeo djeluje

Kemoterapijski lijekovi mogu u tijelu prouzročiti otpuštanje tvari pod nazivom serotonin i tvar P. To potiče centar za povraćanje u mozgu i izaziva Vam mučninu ili povraćanje. Lijekovi u Akynzeu vežu se na receptore u živčanom sustavu kroz koje djeluju serotonin i tvar P: netupitant (antagonist receptora NK₁) blokira receptore za tvar P, a palonozetron (antagonist receptora 5-HT₃) blokira određene receptore za serotonin. Takvim blokiranjem djelovanja tvari P i serotonina, lijek pomaže u sprječavanju poticanja centra za povraćanje i posljedične mučnine.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Akynzeo

Nemojte uzeti Akynzeo:

- ako ste alergični na netupitant ili palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete ovaj lijek.
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo ako:

- imate tegobe s jetrom
- imate začepljenje u crijevima ili ste u prošlosti imali zatvor stolice
- Vi ili netko od Vama bliskih rođaka imali ste tegobe sa srcem pod nazivom „produljenje QT intervala“
- imate neke druge tegobe sa srcem
- rečeno Vam je da imate neravnotežu minerala u krvi kao što su natrij i magnezij, koja nije ispravljena.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo.

Djeca i adolescenti

Akynzeo ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Akynzeo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) - kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram
- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) - kao što su venlafaksin ili duloksetin.

Također, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova jer Vam liječnik možda treba promijeniti dozu ovih drugih lijekova:

- lijekove koji mogu prouzročiti nepravilne srčane otkucaje kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ili domperidon
- lijekove uske terapijske širine koji se razgrađuju prvenstveno putem CYP3A4, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil ili kinidin
- neke kemoterapijske lijekove - kao što su docetaksel ili etopozid
- eritromicin - za liječenje bakterijskih infekcija
- midazolam - sedativ koji se koristi za liječenje tjeskobe
- deksametazon - može se koristiti za liječenje mučnine i povraćanja
- ketokonazol - za liječenje Cushingova sindroma
- rifampicin - za liječenje tuberkuloze (TB) i drugih infekcija.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati Akynzeo ako ste trudni ili ako ste žena reproduktivne dobi koja ne koristi kontracepciju.

Nemojte dojititi ako uzimate Akynzeo jer nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati omaglicu ili umor nakon što ste uzeli Akynzeo. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima ili strojevima.

Akynzeo sadrži saharozu, sorbitol (E420), natrij i može sadržavati tragove soje

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži 7 mg sorbitola (E420) u jednoj tvrdoj kapsuli.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek može u tragovima sadržavati lecitin koji se dobiva iz soje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Akynzeo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Preporučena doza je jedna kapsula (jedna kapsula sadrži 300 mg netupitanta i 0,5 mg palonozetrona).
- Uzmite kapsulu otprilike 1 sat prije početka ciklusa kemoterapije.
- Akynzeo možete uzimati s hranom ili bez nje.

Akynzeo se uzima prije kemoterapije kako bi se spriječio nastanak mučnine i povraćanja. Nemojte uzimati Akynzeo u dane poslije kemoterapije - osim ako se ne planira da imate drugi kemoterapijski ciklus.

Ako uzmete više Akynzea nego što ste trebali

Uobičajena doza je 1 kapsula. Mislite li da ste možda uzeli više nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika. Simptomi predoziranja mogu uključivati glavobolju, omaglicu, zatvor, tjeskobu, lupanje srca (palpitacije), euforično raspoloženje i bolove u nogama.

Ako ste zaboravili uzeti Akynzeo

Ako mislite da ste zaboravili uzeti svoju dozu, odmah kažite liječniku.

Ako prestanete uzimati Akynzeo

Akynzeo se uzima da spriječi mučninu i povraćanje dok primete kemoterapiju. Ako ne želite uzimati Akynzeo, porazgovarajte o tome s liječnikom. Ako odlučite da nećete uzimati Akynzeo (ili neki drugi sličan lijek), moguće je da ćete zbog kemoterapije osjećati mučninu i povraćati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite uzimati Akynzeo i odmah obavijestite liječnika ako opazite navedenu ozbiljnu nuspojavu - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:

Vrlo rijetko: može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba

- teška alergijska reakcija – znakovi uključuju koprivnjaču, osip na koži, svrbež, otežano disanje ili gutanje, otečena usta, lice, usne, jezik ili grlo, a katkad sniženje krvnog tlaka.

Ostale nuspojave

Obavijestite svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uočite neku od sljedećih nuspojava:

Često: (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- zatvor
- osjećaj umora

Manje često: (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gubitak kose
- manjak energije (osjećaj slabosti)
- oslabljen apetit
- visoki krvni tlak
- izdignut osip na koži, praćen svrbežom (koprivnjača)
- tegobe sa srčanim mišićem (kardiomiopatija)
- vrtoglavica (vertigo), osjećaj omaglice ili teškoće sa spavanjem (nesanica)
- tegobe sa želucem uključujući nelagodu u želucu, osjećaj nadutosti, mučninu, bol, probavne tegobe, štucanje, vjetrove ili proljev
- visoke razine nekih enzima, uključujući alkalnu fosfatazu i jetrene transaminaze (prema pretragama krvi)
- visoke razine kreatinina - čime se mjeri funkcija bubrega (prema pretragama krvi)
- tegobe prikazane na EKG-u (elektrokardiogramu) (koje se nazivaju produljenje QT i PR intervala, poremećaj provodljivosti, tahikardija i atrioventrikularni blok prvog stupnja)
- niske razine neutrofila - vrste bijelih krvnih stanica koje suzbijaju infekcije (prema pretragama krvi)
- visoka razina bijelih krvnih stanica (prema pretragama krvi)

Rijetko: (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u leđima, bol u zglobovima
- osjećaj vrućine, crvenilo lica ili drugih područja kože (osjećaj navale crvenila)
- kožni osip praćen svrbežom
- osjećaj omamljenosti
- teškoće sa spavanjem
- zvonjava u ušima
- povraćanje
- niski krvni tlak
- bol u prsištu (koja nije povezana sa srcem)
- utrnutost, zamućen vid
- iznenadni živčani slom, promjena raspoloženja
- infekcija i upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- hemoroidi
- konjunktivitis (vrsta upale oka)
- niska razina kalija (prema pretragama krvi)
- promjene (ili poremećaji) srčanog ritma
- poremećaj srčanog zaliska (insuficijencija mitralnog zaliska)
- obložen jezik, otežano gutanje, suha usta, podrigivanje, neprirodan okus nakon uzimanja lijeka
- smanjeni dotok krvi u srčani mišić (ishemija miokarda)
- visoke razine kreatin fosfokinaze/kreatin fosfokinaze MB - što ukazuje na iznenadni smanjeni priljev krvi u srčani mišić (prema pretragama krvi)
- visoke razine troponina - što ukazuje na poremećaj funkcije srčanog mišića (prema pretragama krvi)

- visoke razine pigmenta bilirubina - što ukazuje na poremećaj funkcije jetre (prema pretragama krvi)
- visoke razine mioglobina – što ukazuje na oštećenje mišića (prema pretragama krvi)
- visoke razine ureje u krvi – što ukazuje na poremećenu funkciju bubrega (prema pretragama krvi)
- visoka razina limfocita – vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže tijelu u suzbijanju bolesti (prema pretragama krvi)
- niska razina bijelih krvnih stanica (prema pretragama krvi)
- tegobe vidljive na EKG-u (elektrokardiogramu) (koje se nazivaju depresija ST-segmenta, abnormalan ST-T segment, blok desnog/lijevog snopa grane i atrioventrikularni blok drugog stupnja).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Akynzeo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti/EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Akynzeo sadrži

- Djelatne tvari su palonozetron i netupitant. Jedna tvrda kapsula sadrži tri tablete (300 mg netupitanta) i jednu meku kapsulu (0,5 miligrama palonozetrona u obliku palonozetronklorida).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460), saharozni esteri lauratne kiseline, povidon K-30, umrežena karmelozanatrij, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, magnezijev stearat, glicerolmonokaprilokapat (vrsta I), glicerol, poligliceriloleat, pročišćena voda, butilhidroksianizol (E320), želatina, sorbitol (E420), 1,4 sorbitan, titanijev dioksid (E171), šelakova glazura (djelomično esterificirana), žuti, crveni i crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520).

Ovaj lijek sadrži saharozu, sorbitol (E420) i natrij te može sadržavati soju – za više informacija pogledajte dio 2.

Kako Akynzeo izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule su neprozirne s bijelim tijelom i kapicom boje karamele, s oznakom „HE1“ otisnutom na tijelu. Veličina pakiranja od 1 kapsule u aluminijskom blisteru ili 4 x 1 tvrde kapsule u aluminijskom perforiranom blisteru s jediničnim dozama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Κύπρος

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju fosnetupitant/palonozetron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Akynzeo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Akynzeo
3. Kako se daje Akynzeo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Akynzeo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Akynzeo i za što se koristi

Što je Akynzeo

Akynzeo sadrži dva lijeka (djelatne tvari) pod nazivom:

- fosnetupitant
- palonozetron.

Za što se Akynzeo koristi

Akynzeo se primjenjuje kako bi se u odraslih osoba s rakom spriječila mučnina ili povraćanje za vrijeme liječenja protiv raka koje se naziva „kemoterapija“.

Kako Akynzeo djeluje

Kemoterapijski lijekovi mogu u tijelu prouzročiti otpuštanje tvari pod nazivom serotonin i tvar P. To potiče centar za povraćanje u mozgu i izaziva Vam mučninu ili povraćanje. Lijekovi u Akynzeu vežu se na receptore u živčanom sustavu kroz koje djeluju serotonin i tvar P: fosnetupitant, koji se u tijelu pretvara u netupitant (antagonist receptora NK₁), blokira receptore za tvar P, a palonozetron (antagonist receptora 5-HT₃) blokira određene receptore za serotonin. Takvim blokiranjem djelovanja tvari P i serotonina, lijek pomaže u sprječavanju poticanja centra za povraćanje i posljedične mučnine.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Akynzeo

Ne smijete primiti Akynzeo:

- ako ste alergični na fosnetupitant, netupitant ili palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Akynzeo ako:

- imate tegobe s jetrom
- imate začepljenje u crijevima ili ste imali zatvor stolice u prošlosti

- ste Vi ili netko od Vama bliskih rođaka ikada imali tegobe sa srcem poznate kao „produljenje QT intervala“
- imate neke druge tegobe sa srcem
- rečeno Vam je da imate neravnotežu minerala u krvi kao što su natrij i magnezij, koja nije ispravljena.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Akynzeo.

Djeca i adolescenti

Akynzeo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Akynzeo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) - kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram
- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) - kao što su venlafaksin ili duloksetin.

Također, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku jer Vam liječnik možda treba promijeniti dozu ovih drugih lijekova:

- lijekove koji mogu prouzročiti nepravilne srčane otkucaje kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ili domperidon
- lijekove uske terapijske širine koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil ili kinidin
- neke kemoterapijske lijekove - kao što su docetaksel ili etopozid
- eritromicin - za liječenje bakterijskih infekcija
- midazolam - sedativ koji se koristi za liječenje tjeskobe
- deksametazon - može se koristiti za liječenje mučnine i povraćanja
- ketokonazol - za liječenje Cushingova sindroma
- rifampicin - za liječenje tuberkuloze (TB) i drugih infekcija.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Akynzeo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Ne smijete primiti Akynzeo ako ste trudni ili ako ste žena reproduktivne dobi koja ne koristi kontracepciju.

Nemojte dobiti ako primete Akynzeo. To je zbog toga što nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati omaglicu ili umor nakon što ste primili Akynzeo. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima.

Akynzeo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži približno 24,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,24 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ako se rekonstituira i razrijedi 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije, konačna otopina sadrži približno 202 mg natrija po dozi. To odgovara 10,1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se daje Akynzeo

Preporučena doza lijeka Akynzeo je jedna bočica (jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta i 0,25 mg palonozetrona) 1. dana kemoterapije.

- Prašak se rekonstituira i razrijedi prije primjene.
- Akynzeo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- Akynzeo se daje kapanjem (drip) u venu (intravenska infuzija) otprilike 30 minuta prije početka kemoterapije.

Liječnik će Vam reći da uzmete druge lijekove uključujući kortikosteroid (kao što je deksametazon) kako bi se spriječila pojava mučnine i povraćanje. Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako prestanete primati Akynzeo

Akynzeo se daje da spriječi mučninu i povraćanje kad primete kemoterapiju. Ako ne želite da Vam se primijeni Akynzeo, porazgovarajte o tome s liječnikom. Ako odlučite da nećete primiti Akynzeo (ili neki drugi sličan lijek), moguće je da ćete zbog kemoterapije osjećati mučninu i povraćati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite primati Akynzeo i odmah obavijestite liječnika ako opazite niže navedenu ozbiljnu nuspojavu - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:

Vrlo rijetko (može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- teška alergijska reakcija – znakovi uključuju koprivnjaču, osip na koži, svrbež, otežano disanje ili gutanje, otečena usta, lice, usne, jezik ili grlo, a katkad sniženje krvnog tlaka.

Ostale nuspojave

Obavijestite svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uočite neku od sljedećih nuspojava:

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- zatvor
- osjećaj umora

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gubitak kose
- nedostatak energije (osjećaj slabosti)
- oslabljen apetit
- visoki krvni tlak
- kožni osip koji je uzdignut iznad razine kože i praćen svrbežom (koprivnjača)

- tegobe sa srčanim mišićem (kardiomiopatija)
- vrtoglavica (vertigo), osjećaj omaglice ili teškoće sa spavanjem (nesanica)
- tegobe sa želucem uključujući nelagodu u želucu, osjećaj nadutosti, mučninu, bol, probavne tegobe, štucanje, vjetrove ili proljev
- visoke razine nekih enzima, uključujući alkalnu fosfatazu i jetrene transaminaze (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine kreatinina – na osnovi kojeg se mjeri funkcija bubrega (uočeno na pretragama krvi)
- tegobe prikazane na EKG-u (elektrokardiogramu) (uključuju produljenje QT i PR intervala, poremećaj provođenja, tahikardiju i atrioventrikularni blok prvog stupnja)
- niske razine neutrofila - vrsta bijelih krvnih stanica koja suzbija infekcije (uočeno na pretragama krvi)
- visoka razina bijelih krvnih stanica (uočeno na pretragama krvi)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u leđima, bol u zglobovima
- osjećaj vrućine, crvenilo lica ili drugih područja kože (osjećaj navale vrućine)
- kožni osip sa svrbežom
- osjećaj omamljenosti
- teškoće sa spavanjem
- zvonjava u ušima
- povraćanje
- niski krvni tlak
- bol u prsištu (koja nije povezana sa srcem)
- utrnutost, zamućen vid
- iznenadni živčani slom, promjena raspoloženja
- infekcija i upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- hemoroidi
- konjunktivitis (vrsta upale oka)
- niska razina kalija (uočeno na pretragama krvi)
- promjene (ili poremećaji) srčanog ritma
- poremećaj srčanog zaliska (insuficijencija mitralnog zaliska)
- obložen jezik, otežano gutanje, suha usta, podrigivanje, neprirodan okus nakon uzimanja lijeka
- smanjeni dotok krvi u srčani mišić (ishemija miokarda)
- visoke razine kreatinfosfokinaze/kreatinfosfokinaze MB - što ukazuje na iznenadno smanjenje dotoka krvi u srčani mišić (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine troponina - što ukazuje na poremećaj funkcije srčanog mišića (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine pigmenta bilirubina - što ukazuje na poremećaj funkcije jetre (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine mioglobina – što ukazuje na oštećenje mišića (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine ureje u krvi – što ukazuje na poremećenu funkciju bubrega (uočeno na pretragama krvi)
- visoka razina limfocita – vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže tijelu u suzbijanju bolesti (uočeno na pretragama krvi)
- niska razina bijelih krvnih stanica (uočeno na pretragama krvi)
- tegobe vidljive na EKG-u (elektrokardiogramu) (kao što su depresija ST-segmenta, abnormalan segment ST-T, blok desnog/lijevog snopa grane i atrioventrikularni blok drugog stupnja).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Akynzeo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Ukupno vrijeme od rekonstitucije do početka infuzije ne smije biti dulje od 24 sata. Rekonstituiranu otopinu i konačnu razrijeđenu otopinu čuvajte na temperaturi ispod 25°C.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Akynzeo sadrži

- Djelatne tvari su fosnetupitant i palonozetron. Jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta i 0,25 miligrama palonozetrona.
- Ostali sastojci su manitol, dinatrijev edetat (E386), natrijev hidroksid (E524), razrijeđena kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH).

Ovaj lijek sadrži natrij, za više informacija pogledajte dio 2.

Kako Akynzeo izgleda i sadržaj pakiranja

Akynzeo prašak za koncentrat za otopinu za infuziju sterilan je, bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak, koji se isporučuje u pakiranju od 1 bočice (staklo tipa I) zatvorene gumenim čepom i aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži jednu dozu.

Pakiranje od 1 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim radnicima:

Upute kako rekonstituirati i razrijediti AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Priprema lijeka Akynzeo

1. korak	U bočicu aseptički ubrizgajte 20 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju. Kako bi se izbjeglo stvaranje pjene, pazite da se otapalo slijeva duž stijenke bočice, odnosno da ga ne ubrizgavate u mlazu. Lagano kružeći bočicom miješajte sadržaj bočice 3 minute. Prašak se mora otopiti prije nego što se otopina razrijedi u vrećici za infuziju.
2. korak	Aseptički pripremite bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju.
3. korak	Razrjeđivanje mora uslijediti odmah nakon rekonstitucije (provedene prema 1. koraku). Aseptički izvucite sav volumen rekonstituirane otopine iz bočice lijeka AKYNZEO i prenesite ga u bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, kako bi se dobio ukupni volumen od 50 ml.
4. korak	Bočicu ili vrećicu pažljivo okrećite naopako dok se sadržaj ne razrijedi ravnomjerno.
5. korak	Prije primjene vizualno pregledajte konačnu razrijeđenu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica ili promjenu boje. U slučaju da opazite čestice i/ili promjenu boje, tu bočicu ili vrećicu nemojte upotrijebiti.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina stabilna je 24 sata na temperaturi od 25°C.

Kad god je to moguće s obzirom na otopinu i spremnik, parenteralne lijekove treba prije upotrebe vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje.

Izgled rekonstituirane otopine treba biti jednak izgledu otopine za razrjeđivanje.

Bacite svu preostalu otopinu i otpadni materijal. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek se ne smije rekonstituirati ili miješati s otopinama za koje nije ustanovljeno da su fizikalno i kemijski kompatibilne (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka, dio 6.2).

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat za otopinu za infuziju fosnetupitant/palonozetron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Akynzeo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Akynzeo
3. Kako se daje Akynzeo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Akynzeo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Akynzeo i za što se koristi

Što je Akynzeo

Akynzeo sadrži dva lijeka (djelatne tvari) pod nazivom:

- fosnetupitant
- palonozetron.

Za što se Akynzeo koristi

Akynzeo se primjenjuje kako bi se u odraslih osoba s rakom spriječila mučnina ili povraćanje za vrijeme liječenja protiv raka koje se naziva „kemoterapija“.

Kako Akynzeo djeluje

Kemoterapijski lijekovi mogu u tijelu prouzročiti otpuštanje tvari pod nazivom serotonin i tvar P. To potiče centar za povraćanje u mozgu i izaziva Vam mučninu ili povraćanje. Lijekovi u Akynzeu vežu se na receptore u živčanom sustavu kroz koje djeluju serotonin i tvar P: fosnetupitant, koji se u tijelu pretvara u netupitant (antagonist receptora NK₁), blokira receptore za tvar P, a palonozetron (antagonist receptora 5-HT₃) blokira određene receptore za serotonin. Takvim blokiranjem djelovanja tvari P i serotonina, lijek pomaže u sprječavanju poticanja centra za povraćanje i posljedične mučnine.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Akynzeo

Ne smijete primiti Akynzeo:

- ako ste alergični na fosnetupitant, netupitant ili palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Akynzeo ako:

- imate tegobe s jetrom
- imate začepljenje u crijevima ili ste imali zatvor stolice u prošlosti

- ste Vi ili netko od Vama bliskih rođaka ikada imali tegobe sa srcem poznate kao „produljenje QT intervala“
- imate neke druge tegobe sa srcem
- rečeno Vam je da imate neravnotežu minerala u krvi kao što su natrij i magnezij, koja nije ispravljena.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Akynzeo.

Djeca i adolescenti

Akynzeo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Akynzeo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) - kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram
- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) - kao što su venlafaksin ili duloksetin.

Također, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku jer Vam liječnik možda treba promijeniti dozu ovih drugih lijekova:

- lijekove koji mogu prouzročiti nepravilne srčane otkucaje kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ili domperidon
- lijekove uske terapijske širine koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil ili kinidin
- neke kemoterapijske lijekove - kao što su docetaksel ili etopozid
- eritromicin - za liječenje bakterijskih infekcija
- midazolam - sedativ koji se koristi za liječenje tjeskobe
- deksametazon - može se koristiti za liječenje mučnine i povraćanja
- ketokonazol - za liječenje Cushingova sindroma
- rifampicin - za liječenje tuberkuloze (TB) i drugih infekcija.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Akynzeo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Ne smijete primiti Akynzeo ako ste trudni ili ako ste žena reproduktivne dobi koja ne koristi kontracepciju.

Nemojte dobiti ako primete Akynzeo. To je zbog toga što nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati omaglicu ili umor nakon što ste primili Akynzeo. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima.

Akynzeo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži približno 24,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,22 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ako se razrijedi 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije, konačna otopina sadrži približno 202 mg natrija po dozi. To odgovara 10,1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se daje Akynzeo

Preporučena doza lijeka Akynzeo je jedna bočica (jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta i 0,25 mg palonozetrona) 1. dana kemoterapije.

- Koncentrat se razrijedi prije primjene.
- Akynzeo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- Akynzeo se daje kapanjem (drip) u venu (intravenska infuzija) otprilike 30 minuta prije početka kemoterapije.

Liječnik će Vam reći da uzmete druge lijekove uključujući kortikosteroid (kao što je deksametazon) kako bi se spriječila pojava mučnine i povraćanje. Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako prestanete primati Akynzeo

Akynzeo se daje da spriječi mučninu i povraćanje kad primete kemoterapiju. Ako ne želite da Vam se primijeni Akynzeo, porazgovarajte o tome s liječnikom. Ako odlučite da nećete primiti Akynzeo (ili neki drugi sličan lijek), moguće je da ćete zbog kemoterapije osjećati mučninu i povraćati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite primati Akynzeo i odmah obavijestite liječnika ako opazite niže navedenu ozbiljnu nuspojavu - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:

Vrlo rijetko (može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- teška alergijska reakcija – znakovi uključuju koprivnjaču, osip na koži, svrbež, otežano disanje ili gutanje, otečena usta, lice, usne, jezik ili grlo, a katkad sniženje krvnog tlaka.

Ostale nuspojave

Obavijestite svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uočite neku od sljedećih nuspojava:

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- zatvor
- osjećaj umora

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gubitak kose
- nedostatak energije (osjećaj slabosti)
- oslabljen apetit
- visoki krvni tlak
- kožni osip koji je uzdignut iznad razine kože i praćen svrbežom (koprivnjača)

- tegobe sa srčanim mišićem (kardiomiopatija)
- vrtoglavica (vertigo), osjećaj omaglice ili teškoće sa spavanjem (nesanica)
- tegobe sa želucem uključujući nelagodu u želucu, osjećaj nadutosti, mučninu, bol, probavne tegobe, štucanje, vjetrove ili proljev
- visoke razine nekih enzima, uključujući alkalnu fosfatazu i jetrene transaminaze (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine kreatinina – na osnovi kojeg se mjeri funkcija bubrega (uočeno na pretragama krvi)
- tegobe prikazane na EKG-u (elektrokardiogramu) (uključuju produljenje QT i PR intervala, poremećaj provođenja, tahikardiju i atrioventrikularni blok prvog stupnja)
- niske razine neutrofila - vrsta bijelih krvnih stanica koja suzbija infekcije (uočeno na pretragama krvi)
- visoka razina bijelih krvnih stanica (uočeno na pretragama krvi)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u leđima, bol u zglobovima
- osjećaj vrućine, crvenilo lica ili drugih područja kože (osjećaj navale vrućine)
- kožni osip sa svrbežom
- osjećaj omamljenosti
- teškoće sa spavanjem
- zvonjava u ušima
- povraćanje
- niski krvni tlak
- bol u prsištu (koja nije povezana sa srcem)
- utrnutost, zamućen vid
- iznenadni živčani slom, promjena raspoloženja
- infekcija i upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- hemoroidi
- konjunktivitis (vrsta upale oka)
- niska razina kalija (uočeno na pretragama krvi)
- promjene (ili poremećaji) srčanog ritma
- poremećaj srčanog zaliska (insuficijencija mitralnog zaliska)
- obložen jezik, otežano gutanje, suha usta, podrigivanje, neprirodan okus nakon uzimanja lijeka
- smanjeni dotok krvi u srčani mišić (ishemija miokarda)
- visoke razine kreatinfosfokinaze/kreatinfosfokinaze MB - što ukazuje na iznenadno smanjenje dotoka krvi u srčani mišić (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine troponina - što ukazuje na poremećaj funkcije srčanog mišića (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine pigmenta bilirubina - što ukazuje na poremećaj funkcije jetre (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine mioglobina – što ukazuje na oštećenje mišića (uočeno na pretragama krvi)
- visoke razine ureje u krvi – što ukazuje na poremećenu funkciju bubrega (uočeno na pretragama krvi)
- visoka razina limfocita – vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže tijelu u suzbijanju bolesti (uočeno na pretragama krvi)
- niska razina bijelih krvnih stanica (uočeno na pretragama krvi)
- tegobe vidljive na EKG-u (elektrokardiogramu) (kao što su depresija ST-segmenta, abnormalan segment ST-T, blok desnog/lijevog snopa grane i atrioventrikularni blok drugog stupnja).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Akynzeo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Ukupno vrijeme od razrjeđivanja do početka infuzije ne smije biti dulje od 24 sata. Razrijeđenu otopinu čuvajte na temperaturi ispod 25°C.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Akynzeo sadrži

- Djelatne tvari su fosnetupitant i palonozetron. Jedna bočica sadrži 235 mg fosnetupitanta i 0,25 miligrama palonozetrona.
- Ostali sastojci su manitol, dinatrijev edetat (E386), natrijev hidroksid (E524), razrijeđena kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH) i voda.

Ovaj lijek sadrži natrij, za više informacija pogledajte dio 2.

Kako Akynzeo izgleda i sadržaj pakiranja

Akynzeo koncentrat za otopinu za infuziju sterilna je, bistra, bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u pakiranju koje sadrži jednu jednodoznu bočicu (staklo tipa I) od 20 ml, zatvorenu gumenim čepom i aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži jednu dozu.

Pakiranje od 1 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim radnicima:

Upute kako razrijediti AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Priprema lijeka Akynzeo

1. korak	Aseptički pripremite bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju.
2. korak	Aseptički izvucite sav volumen koncentrata iz bočice lijeka AKYNZEO i prenesite ga u bočicu ili vrećicu za infuziju koja sadrži 30 ml 5 %-tne otopine glukoze ili 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, kako bi se dobio ukupni volumen od 50 ml.
3. korak	Prije primjene vizualno pregledajte konačnu razrijeđenu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica ili promjenu boje. U slučaju da opazite čestice i/ili promjenu boje, tu bočicu ili vrećicu nemojte upotrijebiti.

Razrijeđena otopina stabilna je 24 sata na temperaturi od 25°C.

Kad god je to moguće s obzirom na otopinu i spremnik, parenteralne lijekove treba prije upotrebe vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje.

Izgled razrijeđene otopine treba biti jednak izgledu otopine za razrjeđivanje.

Bacite svu preostalu otopinu i otpadni materijal. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek se ne smije razrijediti ili miješati s otopinama za koje nije ustanovljeno da su fizikalno i kemijski kompatibilne (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka, dio 6.2).