

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 milligramm netupitantot és 0,5 mg palonozetronnak megfelelő palonozetron-hidrokloridot tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

7 mg szorbitot (E420) és 20 mg szacharózt tartalmaz kemény kapszulánként. Nyomokban szójából származó lecitint is tartalmazhat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Átlátszatlan, „0”-ás méretű (hosszúság 21,7 mm) zselatin kapszula fehér kapszulatesttel és karamell színű kapszulasapkával, a kapszulatesten rányomtatott „HE1” felirattal ellátva. A kemény kapszula három tablettával és egy lágy kapszulával van töltve.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Akynzeo felnőttek számára javallott:

- erősen emetogén, ciszplatin alapú daganatellenes kemoterápiához társuló akut és késői hányinger és hányás megelőzésére;
- közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiához társuló akut és késői hányinger és hányás megelőzésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Egy db 300 mg/0,5 mg kapszulát kell alkalmazni körülbelül egy órával az egyes kemoterápiás ciklusok megkezdése előtt.

Netupitant/palonozetron kapszulával együtt történő alkalmazása esetén a dexametazon ajánlott orális dózisát körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd a 4.5 pontot, valamint a klinikai vizsgálatok során alkalmazott adagolási rendet az 5.1 pontban).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknel nem szükséges az adagolás módosítása. A hatóanyagok hosszú felezési ideje, valamint az ezen populációra vonatkozóan rendelkezésre álló kevés tapasztalat miatt ez a gyógyszer 75 év feletti betegeknel óvatosan alkalmazandó.

Vesekárosodás

Enyhe-súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges. A netupitant renalis excretiója elhanyagolható. Enyhe-közepes fokú vesekárosodás nem befolyásolja jelentős mértékben a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél intravénás beadást követően a teljes szisztémás palonozetron-expozíció körülbelül 28%-kal volt magasabb, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. A palonozetron, illetve a netupitant farmakokinetikáját hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél nem vizsgálták, és ilyen betegeknél a netupitant/palonozetron kapszula hatásosságáról és biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért a készítmény alkalmazása ezeknél a betegeknél kerülendő.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-8) szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: ≥ 9) szenvedő betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Mivel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a készítmény alkalmazása fokozott netupitant-expozícióval járhat, ezeknél a betegeknél ez a gyógyszer óvatosan alkalmazandó (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Akynzeo kapszula biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A kemény kapszulát egészben kell lenyelni, és nem szabad felnyitni, mivel 4 külön gyógyszerkomponenst tartalmaz, amelyeket egyszerre kell bevenni.

Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Székrekedés

Obstipációs kórelőzményű vagy szubakut bélelzáródás tüneteit mutató betegeket ellenőrizni kell az alkalmazást követően, mivel a palonozetron megnövelheti a vastagbélben történő áthaladás időtartamát (lásd 4.8 pont).

Szerotonin-szindróma

5-HT₃ antagonisták alkalmazása mellett – akár önmagukban, akár egyéb szerotonerg gyógyszerekkel (köztük szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI) és szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátlókkal (SNRI) kombinálva – szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be. Javasolt a betegeknél kellően odafigyelni a szerotonin-szindróma-szerű tünetekre (lásd 4.8 pont).

A QT-intervallum megnyúlása

Egészséges felnőtt férfi, illetve női önkéntesek bevonásával végeztek egy EKG-vizsgálatot 200 mg orális netupitant és 0,5 mg orális palonozetron, illetve 600 mg orális netupitant és 1,5 mg orális

palonozetron kombinációjának alkalmazásával. A vizsgálat nem igazolt az EKG-paraméterekre gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat: a placebóra és kiindulási értékre korrigált QTc-intervallum pontbecslésének maximális értéke 7,0 ms volt (egyoldalú 95%-os konfidencia intervallum felső határa: 8,8 ms), amelyet szupraterápiás dózisok (600 mg netupitant és 1,5 mg palonozetron) beadását követő 16 óra elteltével figyeltek meg. A placebóra és a kiindulási értékre korrigált QTc-intervallum pontbecsléseire vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallum felső határa a vizsgálati anyag beadását követő 2 nap során valamennyi időpontban következetesen 10 ms-on belül volt.

Ugyanakkor, mivel a netupitant/palonozetron kapszula 5-HT₃-receptor antagonistát tartalmaz, óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg, vagy akiknél nagy a QT-intervallum megnyúlás kialakulásának valószínűsége. Közéjük tartoznak azok a betegek, akiknek a személyes vagy családi kórelőzményében a QT-intervallum megnyúlása, az elektrolitháztartás zavara, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia, ingerületvezetési zavarok szerepelnek, illetve akik antiarritmiás gyógyszereket vagy a QT-intervallum megnyúlását vagy elektrolitzavarokat előidéző egyéb gyógyszereket szednek. A hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát az alkalmazás megkezdése előtt korrigálni kell.

Óvatosság szükséges súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ilyen betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

A gyógyszer óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik elsősorban a CYP3A4-izoenzimen keresztül metabolizálódó, szűk terápiás indexű, orálisan alkalmazott hatóanyagokat kapnak egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-izoenzim szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek

A netupitant a CYP3A4-izoenzim közepesen erős inhibitora, amely fokozhatja a CYP3A4-izoenzim szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek, például a docetaxel expozícióját (lásd 4.5 pont). Ezért ellenőrizni kell a betegeknél a CYP3A4 szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek, köztük az irinotekán esetleges fokozott toxicitásának előfordulását. A netupitant befolyásolhatja továbbá a CYP3A4 általi metabolikus aktivációt igénylő kemoterápiás szerek hatásosságát is.

Segédanyagok

A gyógyszer 7 mg szorbitot (E420) tartalmaz kemény kapszulánként. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (E420) (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (E420) (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbit (E420) tartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

A gyógyszer 20 mg szacharózt is tartalmaz kapszulánként. Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Nyomokban szójából származó lecitint is tartalmazhat, ezért a mogyoróval vagy szójával szemben ismertén túlérzékeny betegeknél szoroson ellenőrizni kell az allergiás reakciók tüneteinek előfordulását (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A netupitant/palonozetron kapszula egyéb CYP3A4-inhibitorral egyidejűleg történő alkalmazásakor megemelkedhet a netupitant plazmakoncentrációja. A gyógyszer és a CYP3A4-izoenzim aktivitását indukáló gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor alacsonyabb lehet a netupitant plazmakoncentrációja,

ami csökkent hatásosságot eredményezhet. A gyógyszer megemelheti a CYP3A4-izoenzimen keresztül metabolizálódó, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációját. Emberben a netupitant főként a CYP3A4-izoenzim által mediált májmetabolizmus, míg minimális mértékben renalis excretio útján eliminálódik. Emberben a netupitant 300 mg-os adagban a CYP3A4-izoenzim szubsztrátja és közepesen erős inhibitora. A palonozetron renalis excretio, valamint metabolikus anyagcsereúton keresztül eliminálódik a szervezetből, ez utóbbit többféle CYP-enzim mediálja. A palonozetront főként a CYP2D6 metabolizálja, melyhez kis mértékben a CYP3A4- és a CYP1A2-izoenzimek is hozzájárulnak. *In vitro* vizsgálatok alapján a palonozetron a klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja, és nem is indukálja a citokróm P450 izoenzimet.

Kölcsönhatás az oralis netupitant és az oralis palonozetron között:

Klinikailag lényeges farmakokinetikai kölcsönhatásokat nem figyeltek meg oralis netupitant és az oralis palonozetron között.

Kölcsönhatás CYP3A4-szubsztrátokkal:

Dexametazon

Netupitant egyszeri 300 mg-os adagjának dexametazon adagolási renddel (20 mg az első napon, ezt követően naponta kétszer 8 mg a 2-4. napon) együtt történő alkalmazása jelentős mértékű idő- és dózisfüggő növekedést idézett elő a dexametazon-expozícióban. 300 mg netupitant egyúttadásakor a dexametazon AUC₀₋₂₄ (1. nap), AUC₂₄₋₃₆ (2. nap) és AUC₈₄₋₁₀₈, illetve AUC_{84-∞} értéke (4. nap) 2,4-szeresére emelkedett. Dexametazonnal kombinációban történt alkalmazáskor a netupitant farmakokinetikai profilja nem változott.

Ennélfogva az oralis dexametazon dózisát netupitant/palonozetron kapszulával együtt történő alkalmazáskor körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Kemoterápiás gyógyszerek (docetaxel, etopozid, ciklofoszfamid)

Netupitant/palonozetron kapszulával együtt történő alkalmazáskor a docetaxel-expozíció 37%-kal, az etopozid-expozíció pedig 21%-kal növekedett. A ciklofoszfamid esetében nem figyeltek meg következetes hatást netupitant egyúttadása után.

Oralis fogamzásgátlók

A netupitant/palonozetron kapszula 60 µg etinilösztradiol és 300 µg levonorgesztrel egyszeri oralis dózisával együtt adva az etinilösztradiol AUC-értékére nem gyakorolt jelentős hatást, míg a levonorgesztrel AUC-értékét 1,4-szeresére növelte, a hormonális fogamzásgátlás hatásosságára gyakorolt klinikai hatás nem valószínű. Nem figyeltek meg lényeges változásokat a netupitant és a palonozetron farmakokinetikájában.

Eritromicin és midazolám

Netupitanttal való együttes alkalmazáskor az eritromicin-expozíció kb. 1,3-szeresére, a midazolám-expozíció pedig 2,4-szeresére növekedett. Ezeket a hatásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek. A netupitant farmakokinetikai profilját nem befolyásolta sem a midazolám, sem az eritromicin egyidejű alkalmazása. A midazolám, illetve a CYP3A4-izoenzim által metabolizált egyéb benzodiazepinek (alprazolám, triazolám) emelkedett plazmakoncentrációjának potenciális hatásait figyelembe kell venni, amennyiben ezeket a hatóanyagokat netupitant/palonozetron kapszulával együtt alkalmazzák.

Szerotonerg gyógyszerek (pl. SSRI-k és SNRI-k)

5-HT₃ antagonisták és egyéb szerotonerg gyógyszerek (köztük SSRI-k, mint például a fluoxetin, a paroxetin, a szertralin, a fluvoxamin, a citalopram vagy az eszitalopram és SNRI-k, mint például a venlafaxin vagy a duloxetin) egyidejű alkalmazását követően szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Egyéb gyógyszerek hatása az Akynzeo farmakokinetikájára

A netupitant főként a CYP3A4-izoenzimen metabolizálódik, ezért a CYP3A4-izoenzim aktivitását serkentő vagy gátló gyógyszerekkel történő együttdadása befolyásolhatja a netupitant plazmakoncentrációját. Emiatt egyidejű alkalmazása a CYP3A4-izoenzim erős inhibitoraival (pl. ketokonazol) óvatosságot igényel, egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin) pedig kerülendő. Ezen túlmenően a gyógyszert óvatosan kell alkalmazni a szűk terápiás indexű, elsődlegesen a CYP3A4 enzim által metabolizált hatóanyagokat (mint például a ciklosporin, a takrolimusz, a szirrolimusz, az everolimusz, az alfentanil, a diergotamin, az ergotamin, a fentanil vagy a kinidin) *per os* adagolásban egyidejűleg kapó betegeknél.

A ketokonazol és a rifampicin hatása

A CYP3A4-inhibitor ketokonazol együttdadása a netupitant/palozetron kapszulával a netupitant AUC-értékét 1,8-szeresére, C_{max} -értékét pedig 1,3-szeresére növelte a netupitant/palozetron kapszula önmagában történő alkalmazásához képest. Ketokonazol együttdadása nem befolyásolta a palozetron farmakokinetikáját.

A CYP3A4-induktor rifampicin együttdadása az Akynzeo-val a netupitant AUC-értékét 5,2-szeresére, C_{max} -értékét pedig 2,6-szeresére növelte az Akynzeo önmagában történő alkalmazásához képest. Rifampicin együttdadása nem befolyásolta a palozetron farmakokinetikáját. Emiatt egyidejű alkalmazása a CYP3A4-izoenzim erős inhibitoraival (pl. ketokonazol) óvatosságot igényel, egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin) pedig kerülendő.

További interakciók

A netupitant/palozetron kapszula és a P-gp szubsztrát gyógyszerek között interakciók előfordulása nem valószínű. A netupitant nem szubsztrátja a P-gp-nek. A netupitant digoxin 12 napos adagolási rendjének 8. napján történt alkalmazásakor nem figyeltek meg változást a digoxin farmakokinetikájában.

Nem valószínű, hogy a netupitant vagy metabolitjai gátolják a BCRP efflux transzportert vagy az UGT2B7 glükuronidáz izoenzimet, de amennyiben ez mégis bekövetkezne, klinikai jelentősége csekély.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a netupitant gátolja az UGT2B7 enzimet, klinikai körülmények között azonban nem állapították meg ennek a hatásnak a nagyságrendjét. Óvatosság ajánlott, ha a netupitantot ezen enzim orális szubsztrátjával (például zidovudin, valproinsav, morfin) kombinációban alkalmazzák.

In vitro adatok arra utalnak, hogy a netupitant gátolja a BCRP efflux transzportert. Ennek a hatásnak a klinikai jelentőségét nem állapították meg.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a netupitant P-gp inhibitor. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során a netupitant nem befolyásolta a P-gp szubsztrát digoxin expozícióját, míg C_{max} -értékét 1,09-szorosára [90%-os CI: 0,9-1,31] emelte. Nem zárható ki, hogy rákos betegeknél ez a hatás kifejezettebb, vagyis klinikailag jelentős lehet, mégpedig azoknál, akiknek kóros a veseműködésük.

Ezért óvatosság szükséges, ha a netupitantot digoxinnal vagy más P-gp szubsztráttal, például dabigatránnal vagy kolhicinnel együtt alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nők nem lehetnek terhesek, és nem eshetnek teherbe a netupitant/palozetron kapszulával történő kezelés alatt. A kezelés megkezdése előtt valamennyi premenopausában lévő nőnél terhességi tesztet kell végezni. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a gyógyszerrel végzett kezelés befejezése után egy hónapig.

Terhesség

Netupitant

A netupitant terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során nyulaknál a teratogén hatásokat is magába foglaló reprodukzív toxicitást igazoltak biztonsági tartomány nélkül (lásd 5.3 pont).

Palonozetron

A palonozetron terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták a palonozetron direkt vagy indirekt káros hatásait reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A netupitant/palonozetron kapszula ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a palonozetron vagy a netupitant kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A netupitant/palonozetron kapszula alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt. A szoptatás a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazását követő 1 hónapig kerüendő.

Termékenység

Netupitant

Állatkísérletek során nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt hatást.

Palonozetron

Egy patkányokkal végzett vizsgálatban a herecsatornácskák epitheliumának degenerációját figyelték meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A netupitant/palonozetron kapszula közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mivel a készítmény szédülést, álmodást vagy fáradékonyságot okozhat, figyelmeztetni kell a betegeket, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A netupitant/palonozetron kapszula alkalmazása kapcsán jelentett gyakori mellékhatások a fejfájás (3,6%), a székrekedés (3,0%) és a fáradékonyság (1,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat MedDRA szervrendszerek és gyakoriság szerint soroltuk fel az alábbiakban.

A gyakoriság osztályozásához a következő kategóriákat alkalmazták:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$),

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$),

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$),

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$),

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>			Cystitis
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukocytosis	Lymphocytosis
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		Csökkent étvágy	Hypokalaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		Insomnia	Akut psychosis
			Hangulatváltozás
			Alvászavar
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás	Szédülés	Hypaesthesia
			Álmosság
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			Conjunctivitis
			Homályos látás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>		Vertigo	Fülzúgás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		Első fokú atrioventricularis blokk	Arrhythmia
		Cardiomyopathia	Másodfokú atrioventricularis blokk
		Ingerületvezetési zavar	Bal szárblokk
		Tachycardia	Jobb szárblokk
			Mitralis billentyű elégtelenség
			Myocardialis ischaemia
			Kamrai extraszisztolék
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		Hypertonia	Kipirulás
			Hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		Csuklás	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Székrekedés	Hasi puffadás	Szájszárazság
		Hasi fájdalom	Dysphagia
		Hasmenés	Bőfűgés
		Dyspepsia	Aranyér
		Flatulencia	Bevont nyelv
		Hányinger	Hányás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Alopecia	Erythema
		Urticaria	Pruritus
			Kiütés
<i>A csont- és</i>			Hátfájás

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>			Végtagfájdalom
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Fáradékonyság	Gyengeség	Melegség érzése
			Nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom
			A készítmény íze szokatlan
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Emelkedett máj transzaminázszintek	Emelkedett bilirubinszint a vérben
		Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben	Emelkedett kreatin foszfokinázszint a vérben
		Emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett kreatin-foszfokináz MB-szint a vérben
		Megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogrammon	Emelkedett karbamidszint a vérben
			ST-szakasz depresszió az elektrokardiogramon
			Kóros ST-T elváltozások az elektrokardiogrammon
			Emelkedett mioglobinszint a vérben
			Emelkedett neutrophilszám
			Emelkedett troponinszint

A forgalomba hozatal utáni adatok arra utalnak, hogy a mellékhatásprofil összességében hasonló a klinikai vizsgálatokban tapasztalt profilhoz.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Netupitant

A fix kombináció új komponensének, a netupitantnak tulajdonítható gyakori mellékhatás nincsen.

Palonozetron

0,75 mg palonozetron alkalmazása kapcsán széklet-impaktációval járó, hospitalizációt igénylő székrekedés eseteiről számoltak be.

Oralis palonozetron alkalmazása mellett ezenkívül beszámoltak szemduzzanatról, dyspnoéről és myalgiairól, amit a jelen gyógyszer fejlesztése során nem figyeltek meg. Valamennyi reakció a „nem gyakori” kategóriába tartozott.

Az intravénás palonozetron forgalomba hozatalát követő alkalmazása során nagyon ritka esetekben beszámoltak anaphylaxiáról, anaphylaxiás/anaphylaktoid reakciókról és sokkról. A tünetek többek között a következők lehetnek: csalánkiütés, viszketés, angiooedema, alacsony vérnyomás, szorító érzés a torokban, mellkasi szorítás, dyspnoe, eszméletvesztés.

Beszámoltak szerotonin-szindrómáról is, amely többek között a következő tünetekkel járhat: tremor, nyugtalanság, verejtékezés, myoclonusos mozgások, hypertonia és láz.

Netupitant és palonozetron kombinációs kapszula

A gyógyszer nyomokban szójából származó lecitint is tartalmazhat, ezért a mogoróval vagy szójjával szemben ismertén túlérzékeny betegeknél szoroson ellenőrizni kell az allergiás reakciók tüneteinek előfordulását. A tünetek többek között a következők lehetnek: csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés vagy nyelési nehézség, száj-, arc-, ajak-, nyelv- vagy torokduzzanat és néha vérnyomásesés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az egészséges alanyoknál *per os* alkalmazott 600 mg netupitant és 1,50 mg palonozetron kombinációs kezeléssel szerzett tapasztalatok alapján a túlادagolás akut tünetei a következők lehetnek: fejfájás, szédülés, obstipatio, szorongás, palpitiók, euphoriás hangulat és lábszárfájdalom. Túlادagolás esetén a gyógyszer alkalmazását le kell állítani, és általános szupportív kezelést, valamint monitorozást kell biztosítani. A netupitant és a palonozetron antiemetikus hatása miatt egy gyógyszerrel végzett hánytatás nem feltétlenül lesz hatékony. Dialízissel kapcsolatban vizsgálatokat nem végeztek. A palonozetron és a netupitant nagy eloszlási térfogata miatt azonban nem valószínű, hogy a túlادagolás dialízissel hatékonyan kezelhető lenne.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiemetikumok és hányinger elleni szerek, szerotonin (5-HT₃) antagonisták, ATC kód: A04AA55

Hatásmechanizmus

A netupitant a humán P-anyag/neurokinin 1- (NK₁) receptorok szelektív antagonistája. A palonozetron az 5HT₃-receptor nagy affinitású szelektív antagonistája, amely más receptorok iránt csekély affinitást mutat, vagy nem mutat affinitást. A kemoterápiás szerek a vékonybél enterokromaffin sejtjeiből a szerotonin-felszabadulás stimulálása útján hányingert és hányást idéznek elő. A szerotonin ezután a vagus afferenseken található 5-HT₃-receptorok aktiválásával hányási reflexet vált ki.

A késői emesis összefüggést mutat a tachikinin receptorcsaládba tartozó neurokinin 1- (NK₁) receptorok (ezek széles körben megtalálhatók a központi és a perifériás idegrendszerben) P-anyag általi aktivációjával. Amint azt *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során igazolták, a netupitant gátolja a P-anyag által mediált válaszokat.

Igazolták, hogy 300 mg netupitant beadása után a netupitant átjut a vér-agy gáton, 6 óra elteltével 92,5%-os, 24 óra elteltével 86,5%-os, 48 óra elteltével 85,0%-os, 72 óra elteltével 78,0%-os, 96 óra elteltével pedig 76,0%-os NK₁-receptor foglaltság mellett a striatumban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két külön pivotális vizsgálat során igazolták, hogy az Akynzeo dexametazonnal kombinációban történő orális adásával megelőzhető az erősen és közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiával járó akut és késői hányinger és hányás.

Erősen emetogén kemoterápiával (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) végzett vizsgálat
Egy 694 beteg bevonásával végzett multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős-vak, kontrollos klinikai vizsgálat során összehasonlították az orális palonozetronnal kombinációban alkalmazott orális netupitant egyszeri adagjainak hatásosságát és biztonságosságát palonozetron egyszeri orális dóziséval olyan rákos betegeknél, akik ciszplatint (medián dózis = 75 mg/m²) tartalmazó kemoterápiát kaptak. Az Akynzeo hatásosságát 135 olyan betegnél értékelték, akik egyszeri orális dózist (300 mg netupitant és 0,5 mg palonozetron) kaptak, valamint 136 olyan betegnél, akik 0,5 mg palonozetront kaptak önmagában.

Az Akynzeo- és a 0,5 mg palonozetron-karokon alkalmazott kezelési rendeket az alábbi táblázat mutatja be.

2. táblázat: Orális antiemetikumok kezelési rendje – HEC-vizsgálat

Kezelési rend	1. nap	2-4. nap
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitant + 0,5 mg palonozetron) 12 mg dexametazon	8 mg dexametazon naponta egyszer
Palonozetron	0,5 mg palonozetron 20 mg dexametazon	8 mg dexametazon naponta kétszer

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes válasz (complete response, CR) (definíció szerint teljes válasznak tekintették, ha nem fordult elő hányás, és nem volt szükség mentő gyógyszerre) előfordulási aránya volt az erősen emetogén kemoterápia alkalmazásának megkezdését követő 120 órán belül (teljes időszak).

A vizsgálat főbb eredményeinek összefoglalását az alábbi 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: A ciszplatin kemoterápiában részesülő, terápiás választ mutató betegek aránya kezelési csoportok és fázisok szerint

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-érték
Elsődleges végpont			
Teljes válasz			
Teljes időszak [§]	89,6	76,5	0,004
Fő másodlagos végpontok			
Teljes válasz			
Akut fázis [‡]	98,5	89,7	0,007
Késői fázis [†]	90,4	80,1	0,018
Hányás nem fordult elő			
Akut fázis	98,5	89,7	0,007
Késői fázis	91,9	80,1	0,006
Teljes időszak	91,1	76,5	0,001
Jelentős hányinger nem fordult elő			
Akut fázis	98,5	93,4	0,050

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-érték
Késői fázis	90,4	80,9	0,004
Teljes időszak	89,6	79,4	0,021

‡Akut fázis: 0-24 órával a ciszplatin-kezelés után.

†Késői fázis: 25-120 órával a ciszplatin-kezelés után.

§Teljes időszak: 0-120 órával a ciszplatin-kezelés után.

Közepesen emetogén kemoterápiával (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) végzett vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős-vak, aktív-kontrollos szuperioritási vizsgálatban az Akynzeo egyszeri orális dózisának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 0,5 mg palonozetron egyszeri orális dóziséval olyan rákos betegeknél, akiket solid malignus tumor kezelése céljából antraciklin és ciklofoszfamid protokoll első ciklusára jegyeztek elő. A vizsgálat időpontjában az antraciklin-ciklofoszfamid tartalmú kemoterápiás protokollokat közepesen emetogénnek tekintették. Az újabb iránymutatásokban ezek a protokollok már erősen emetogénként szerepelnek.

Minden beteg megkapta dexametazon egyszeri orális dózisát.

4. táblázat: Orális antiemetikumok kezelési rendje – MEC-vizsgálat

Kezelési rend	1. nap	2-3. nap
Akynzeo	Akynzeo 300 mg netupitant 0,5 mg palonozetron 12 mg dexametazon	Nincs antiemetikus kezelés
Palonozetron	0,5 mg palonozetron 20 mg dexametazon	Nincs antiemetikus kezelés

Az 1. ciklus befejezése után a betegeknél lehetőségük volt részt venni egy több ciklusból álló meghosszabbított vizsgálatban, melynek során ugyanazt a kezelést kapták, amelyet az 1. ciklusban kijelöltek számukra. Az egymást követő ismételt ciklusok számát illetően egyik betegnél sem volt előre meghatározott küszöbérték. Összesen 1450 beteg (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725) kapott vizsgálati készítményt. Közülük 1438 beteg (98,8%) fejezte be az 1. ciklust, és 1286 beteg (88,4%) folytatta a kezelést a meghosszabbított, több ciklusos fázisban. Összesen 724 beteget (99,9%) kezeltek ciklofoszfamiddal. Ezen kívül az összes beteget vagy doxorubicinnal (68,0%) vagy epirubicinnal (32,0%) kezelték.

Az elsődleges hatásossági végpont a késői fázisban, a kemoterápia beadásának megkezdése után 25-120 órával észlelt CR arány volt.

A vizsgálatból származó főbb eredmények összefoglalását az alábbi táblázat mutatja be.

5. táblázat: Az antraciklin és ciklofoszfamid kemoterápiában részesülő, terápiás választ mutató betegek aránya kezelési csoportok és fázisok szerint – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-érték*
Elsődleges végpont			
Teljes válasz Késői fázis [†]	76,9	69,5	0,001
Fő másodlagos végpontok			
Teljes válasz Akut fázis [‡]	88,4	85,0	0,047
Teljes időszak [§]	74,3	66,6	0,001
Hányás nem fordult elő			
Akut fázis	90,9	87,3	0,025
Késői fázis	81,8	75,6	0,004
Teljes időszak	79,8	72,1	<0,001
Jelentős hányinger nem jelentkezett			
Akut fázis	87,3	87,9	N.S.
Késői fázis	76,9	71,3	0,014
Teljes időszak	74,6	69,1	0,020

* A korcsoport és régió szerinti rétegzéssel végzett Cochran-Mantel-Haenszel próbával meghatározott p-érték.

[‡]Akut fázis: 0-24 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

[†]Késői fázis: 25-120 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

[§]Teljes időszak: 0-120 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

A több ciklusos meghosszabbított szakaszban legfeljebb 7 további kemoterápiás ciklusig folytatták a betegek a vizsgálatot. Az Akynzeo antiemetikus hatása az ismételt ciklusok során mindvégig fennmaradt azoknál a betegeknél, akik az ismételt ciklusok mindegyikét megkapták.

A hányingernek és a hányásnak a betegek mindennapi életére gyakorolt hatását a hányinger és hányás mindennapi életre gyakorolt hatását mérő skálával (Functional Living Index–Emesis, FLIE) mérték fel. Azon betegek aránya, akiknél összességében nem volt tapasztalható a mindennapi életre gyakorolt hatás, 6,3%-kal magasabb (p-érték = 0,005) volt az Akynzeo-csoportban (78,5%), mint a palonozetron-csoportban (72,1%).

Erősen vagy közepesen emetogén kemoterápiában részesülő betegek bevonásával, több ciklus alkalmazásával végzett biztonságossági vizsgálat

Egy külön vizsgálat során összesen 413, első és ismételt kemoterápiás ciklusokban (köztük karboplatin, ciszplatin, oxaliplatin és doxorubicin protokollokban) részesülő beteget randomizáltak Akynzeo (n = 309) vagy aprepitant és palonozetron (n = 104) alkalmazására. A biztonságosság és hatásosság az összes ciklus során mindvégig fennmaradt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Akynzeo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az erősen emetogén ciszplatin alapú és a közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiához társuló akut és kései hányinger és hányás esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Netupitant

A netupitant abszolút biohasznosulásáról emberben nem állnak rendelkezésre adatok; a biohasznosulás becsült értéke két, intravénás netupitanttal végzett vizsgálatból származó adatok alapján emberben meghaladja a 60%-ot.

Egyszeri orális dózissal végzett vizsgálatokban a netupitant az adag beadása utáni 15 perc-3 óra elteltével volt mérhető a plazmában. A plazmakoncentrációk elsőrendű abszorpciós kinetikát követtek, és körülbelül 5 óra elteltével érték el a C_{max} -t. 10 mg-tól 300 mg-ig terjedő adagok esetén az arányost meghaladó mértékű emelkedést tapasztaltak a C_{max} - és az AUC-értékekben.

82 egészséges vizsgálati alany esetében a netupitant 300 mg-os egyszeri orális dózisának alkalmazása után a netupitant maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánja 5,25 óra, az AUC-érték pedig 15032 ± 6858 h \times ng/ml volt. Egy összesített elemzés során nőknél magasabb volt a netupitant-expozíció, mint férfiaknál. A C_{max} -értékben 1,31-szoros emelkedést, az AUC-értékben 1,02-szoros emelkedést, a felezési időben pedig 1,36-szoros emelkedést figyeltek meg.

Magas zsírtartalmú táplálék elfogyasztása után a netupitant AUC_{0-∞}-értéke 1,1-szeresére, C_{max} -értéke pedig 1,2-szeresére emelkedett.

Palonozetron

Orális alkalmazást követően a palonozetron jól felszívódik, abszolút biohasznosulása eléri a 97%-ot. Egészséges alanyoknál egyszeri orális adagok puffertartalmú alkalmazásával történt beadása után a palonozetron átlagos maximális koncentrációja (C_{max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC_{0-∞}) a 3,0-80 µg/kg dózistartományban dózisarányos volt.

36 egészséges férfi és női vizsgálati alany esetében szájon át adott 0,5 mg palonozetron egyszeri adagjának alkalmazása után a palonozetron maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) pedig $5,1 \pm 1,7$ óra volt. A női vizsgálati alanyoknál (n = 18) az átlagos AUC-érték 35%-kal magasabb, az átlagos C_{max} -érték pedig 26%-kal magasabb volt, mint a férfi alanyoknál (n = 18). 12 rákos beteg esetében, akik a kemoterápia előtt egy órával 0,5 mg palonozetron egyszeri orális adagját kapták, a C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a t_{max} pedig $5,1 \pm 5,9$ óra volt. Az AUC-érték rákos betegeknél 30%-kal magasabb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Magas zsírtartalmú étel nem befolyásolta az orálisan beadott palonozetron C_{max} - és AUC-értékét.

Eloszlás

Netupitant

Rákos betegeknél 300 mg-os egyszeri orális dózis beadását követően a netupitant diszpozícióját két kompartmentes modell jellemezte 20,5 l/órás becsült medián szisztémás clearance és a centrális kompartmentben nagy eloszlási térfogat (486 l) mellett. A netupitant és két fő – M1 és M3 – metabolitjának humán plazmafehérjékhez való kötődése 10 és 1500 ng/ml közötti koncentráció-tartományban meghaladja a 99%-ot. A harmadik fő metabolit, az M2, több mint 97%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Palonozetron

A palonozetron eloszlási térfogata körülbelül $8,3 \pm 2,5$ l/kg. A palonozetron körülbelül 62%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Netupitant

A netupitant 30 mg-os és magasabb orális dózissal mellett három metabolitot mutattak ki a humán plazmában (az M1 dezmetil származékot; az M2 N-oxid származékot; és az M3 OH-metil származékot). Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP3A4, és kisebb mértékben a CYP2D6 és a CYP2C9 izoenzimek vesznek részt a netupitant metabolizmusában.

Netupitant 300 mg-os egyszeri orális dózisának beadását követően a netupitant átlagos plazmakoncentráció/plazma radioaktivitás aránya 0,13 és 0,49 között mozgott az adag beadását követő 96 órában. Az arányok az idő függvényében változtak, az adag beadása utáni 24 órán túl az értékek fokozatosan csökkentek, ami a netupitant gyors metabolizmusát jelzi. Az átlagos C_{max} az M1 esetben 11%-a, az M2 metabolit esetében 47%-a, az M3 metabolit esetében pedig 16%-a volt az anyavegyületének. Az M2 metabolitnak volt a legalacsonyabb az AUC-értéke (14%) az anyavegyülethez képest, míg az M1 metabolit esetében az AUC-érték 29%-a, az M3 metabolit esetében pedig 33%-a volt az anyavegyületének. Farmakodinámiás állatmodellben az M1, M2 és M3 metabolit egyaránt farmakológiailag aktívnak bizonyult, az M3 rendelkezett a legerősebb hatással, és az M2 volt a legkevésbé aktív.

Palonozetron

A palonozetron eliminációja többféle úton történik, körülbelül 50%-a két elsődleges metabolitá alakul: N-oxid-palonozetronná és 6-S-hidroxi-palonozetronná. Ezen metabolitok mindegyike a palonozetron 5-HT₃ receptor antagonistá aktivitásának kevesebb, mint 1%-ával rendelkezik. Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6, és kisebb mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek vesznek részt a palonozetron metabolizmusában. A klinikai farmakokinetikai paraméterek azonban nem különböznek jelentősen a CYP2D6 szubsztrátok gyenge és erős metabolizálói között.

Elimináció

Netupitant

Akynzeo egyszeri dózisának beadását követően a netupitant multiexponenciális módon eliminálódik a szervezetből, rákos betegeknél a látszólagos átlagos eliminációs felezési idő 88 óra.

A renális clearance a netupitanttal rokon vegyületek eliminációjának nem jelentős útja. A netupitant orális dózisának a vizeletben változatlan formában kiválasztódó átlagos frakciója kevesebb mint 1%, a radioaktív dózisnak összesen 3,95%-át nyerték vissza vizeletből és 70,7%-át székletből.

A [14C]-netupitant formájában, szájon át beadott radioaktivitásnak körülbelül felét nyerték vissza a vizeletből és a székletből az adag beadását követő 120 órán belül. Mindkét eliminációs út esetén az adag beadása utáni 29-30. napra teszik az elimináció befejeződését.

Palonozetron

Hat egészséges alanynál [14C]-palonozetron 0,75 mg-os egyszeri orális dózisának alkalmazását követően az össz-radioaktivitás körülbelül 85–93%-a választódott ki a vizelettel, és 5–8%-a a széklettel. A vizelettel változatlan formában kiválasztódott palonozetron-mennyiség a beadott dózis körülbelül 40%-át tette ki. Egészséges önkénteseknél 0,5 mg-os palonozetron kapszula alkalmazása után a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 37 ± 12 óra (átlag \pm SD), rákos betegeknél pedig 48 ± 19 óra volt. Intravénás palonozetron körülbelül 0,75 mg-os egyszeri adagjának beadása után a palonozetron szisztémás clearance-e egészséges alanyoknál 160 ± 35 ml/óra/kg (átlag \pm SD), renális clearance-e pedig $66,5 \pm 18,2$ ml/óra/kg volt.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Netupitant

A netupitant maximális koncentrációja és a teljes netupitant-expozíció enyhe (n = 8), közepes fokú (n = 8) és súlyos fokú (n = 2) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok esetében emelkedett volt az azonos jellemzőkkel rendelkező egészséges egyénekhez képest, bár kifejezett egyéni változékonyság volt tapasztalható a beszűkült májműködésű és az egészséges vizsgálati alanyoknál egyaránt. A netupitant-expozíció (C_{max} , AUC_{0-t} és $AUC_{0-\infty}$) az azonos jellemzőkkel rendelkező egészséges egyénekhez képest sorrendben 11%-kal, 28%-kal és 19%-kal volt magasabb enyhe fokú, illetve 70%-kal, 88%-kal és 143%-kal volt magasabb közepes fokú májkárosodásban szenvedő egyéneknél. Ebből következően enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre (Child-Pugh pontszám ≥ 9) vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

Palonozetron

Egészséges egyénekhez viszonyítva a májkárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron szisztémás clearance-ét. Bár súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje hosszabb, és átlagos szisztémás expozíciója fokozottabb, ez nem indokolja a dózis csökkentését.

Vesekárosodás

Netupitant

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek konkrét vizsgálatokat a netupitant értékelésére. Az ADME-vizsgálatban a netupitantlyal rokon anyagoknak kevesebb mint 5%-a választódott ki a vizelettel, és a netupitant-adag kevesebb mint 1%-a ürült változatlan formában a vizelettel, ezért egyszeri adag beadása után a netupitant, illetve metabolitjainak bármiféle akkumulációja elhanyagolhatónak tekinthető. Továbbá a populációs farmakokinetikai vizsgálat nem mutatott összefüggést a netupitant farmakokinetikai paramétereit és a veseműködési zavar markerei között.

Palonozetron

Az enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az intravénásan adott palonozetron esetében körülbelül 28%-kal nőtt meg a teljes szisztémás expozíció egészséges egyénekhez képest. Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban a csökkent kreatinin-clearance-ű (CL_{CR}) betegeknél a palonozetron clearance-e is csökkent volt, de ez a csökkenés nem eredményezi a palonozetron-expozíció jelentős módosulását.

Ezért az Akynzeo vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nélkül alkalmazható.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél sem a netupitantlyat, sem a palonozetront nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Palonozetron

Nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint – csak nagyon magas koncentrációk mellett – előfordulhat, hogy a palonozetron blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát. Patkányokkal, ismételt orális adagok egy hónapon át történő alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálat során a palonozetron alkalmazása a herecsatornácskák degenerációjával járt. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében. Állatkísérletekből csak kevés adat áll rendelkezésre a placentán való átjutással kapcsolatban (lásd 4.6 pont). A palonozetron nem mutagén hatású. Palonozetron nagy adagjai (mindegyik adag a humán terápiás expozíció legalább 15-szörösét eredményezi) két éven át naponta alkalmazva patkányokban növelte a májtumor, az endokrin tumorok (a pajzsmirigyben, a hypophysisben, a hasnyálmirigyben, a mellékvesevelőben) és a bőrrák előfordulási arányát, egerek esetében azonban nem. A kiváltó mechanizmusok még nem teljesen ismertek, de mivel az alkalmazott dózisok magasak voltak, és a gyógyszer emberben csak egyszeri alkalmazásra szolgál, ezek az adatok a klinikai alkalmazás szempontjából nem tekinthetők relevánsnak.

Netupitant és netupitant palonozetronnal kombinálva

A nem-klinikai – biztonságossági farmakológiai, valamint egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányoknál és kutyáknál a netupitant ismételt alkalmazása után foszfolipidózist (habos makrofágokat) figyeltek meg. A felépülési időszak leteltével ezek a hatások reverzibilisnek vagy részben reverzibilisnek bizonyultak. Nem ismert, hogy ezeknek az eredményeknek milyen jelentőségük van az emberre nézve.

Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint – csak nagyon magas koncentrációk mellett – előfordulhat, hogy a netupitant és metabolitjai, valamint a netupitant és palonozetron kombinációja blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát. A netupitanttal végzett reprodukciós állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás, az ellés, illetve a postnatalis fejlődés tekintetében. Nyulaknál netupitant napi 10 mg/kg-os és ennél nagyobb adagjainak az organogenezis időszakában, naponta történő alkalmazását követően a magzati vétagok és mancsok rendellenes állásának, valamint a fuzionált sternum szegmentumok és a járulékos tüdőlebeny-agenesis fokozottabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Nem ismert, hogy ezeknek az eredményeknek milyen jelentőségük van az emberre nézve. Egy nyulaknál végzett dóziskereső próbavizsgálat során a napi 30 mg/kg-os dózissal kezelt csoportban szájpadhasadékot, microphthalmiát és aphakiát figyeltek meg négy, egy alomból származó foetus esetében. A netupitanttal végzett állatkísérletekből nem állnak rendelkezésre adatok a placentán történő átjutásra és a laktációra vonatkozóan. A netupitant nem mutagén hatású.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kemény kapszula tartalma

Netupitant tableta

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Szacharóz laurinsav-észterek
Povidon K-30
Kroszkarmellóz-nátrium
Víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-sztearil-fumarát
Magnézium-sztearát

Palonozetron lágy kapszula

A lágy kapszula tartalma

Glicerín-monokaprilokaproát (I-es típusú)
Glicerín
Poligliceril-oleát
Tisztított víz
Butil-hidroxianizol (E320)

A lágy kapszula héja

Zselatin
Glicerín
Szorbit (E420)
1,4-szorbitán
Titán-dioxid (E171)

A kemény kapszula héja:

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték:

Sellak máz (részben észterezett)

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol (E1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/alu buboréksomagolás.

Egy kemény kapszulát vagy adagonként perforált buboréksomagolásban 4×1 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/001

EU/1/15/1001/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

197,5 mg netupitantnak megfelelő, 235 mg fosznetupitantot (klorid-hidroklorid formájában) és 0,25 mg palonozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás és hígítás után 1 ml oldat 3,95 mg netupitantnak megfelelő 4,7 mg fosznetupitantot és 0,005 mg palonozetront tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Körülbelül 24,8 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ha a feloldás és hígítás 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a végső oldat körülbelül 202 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér-törtfehér amorf por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Akynzeo felnőttek számára javallott:

- erősen emetogén, ciszplatin alapú daganatellenes kemoterápiához társuló akut és késői hányinger és hányás megelőzésére;
- közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiához társuló akut és késői hányinger és hányás megelőzésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A készítmény ajánlott adagja 235 mg/0,25 mg (egy injekciós üvegnek megfelelő feloldott és hígított por) 30 percig tartó, körülbelül 30 perccel az egyes kemoterápiás ciklusok megkezdése előtt elindított infúzió formájában (lásd 6.6 pont).

Az infúzió végén az infúziós szerelékét át kell öblíteni a feloldáshoz használt oldattal, így biztosítva a gyógyszer teljes adagjának bejutását.

Fosznetupitant és palonozetron-hidroklorid kombinációval együtt történő alkalmazása esetén a dexametazon ajánlott orális dózisát körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd a 4.5 pontot, valamint a klinikai vizsgálatok során alkalmazott adagolási rendet az 5.1 pontban).

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Idős betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. A hatóanyagok hosszú felezési ideje, valamint az ezen populációra vonatkozóan rendelkezésre álló kevés tapasztalat miatt ez a gyógyszer 75 év feletti betegeknél óvatosan alkalmazandó.

Veseelégtelenség

Enyhe-súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges. A netupitant renalis excretiója elhanyagolható. Enyhe-közepes fokú veseelégtelenség nem befolyásolja jelentős mértékben a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél intravénás beadást követően a teljes szisztémás palonozetron-expozíció körülbelül 28%-kal volt magasabb, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. A palonozetron, illetve a netupitant farmakokinetikáját hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél nem vizsgálták, és ilyen betegeknél a fosznetupitant és palonozetron-hidroklorid kombináció hatásosságáról és biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért a készítmény alkalmazása ezeknél a betegeknél kerülendő.

Májelégtelenség

Enyhe vagy közepes fokú májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 5-8) szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: ≥ 9) szenvedő betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Mivel súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása fokozott netupitant-expozícióval járhat, ezeknél a betegeknél a gyógyszer óvatosan alkalmazandó (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Akynzeo biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ezt a gyógyszert intravénásan kell alkalmazni. Az intravénás alkalmazást lehetőleg 30 percig tartó intravénás infúzió formájában kell kivitelezni (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Székrekedés

Obstipációs kórelőzményű vagy szubakut bélelzáródás tüneteit mutató betegeket ellenőrizni kell az alkalmazást követően, mivel a palonozetron megnövelheti a vastagbélben történő áthaladás időtartamát (lásd 4.8 pont).

Szerotonin-szindróma

5-HT₃ antagonisták alkalmazása mellett – akár önmagukban, akár egyéb szerotonerg gyógyszerekkel (köztük szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI) és szerotonin-noradrenalin visszavételgátlókkal (SNRI)) kombinálva – szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be. Javasolt a betegeknél kellően odafigyelni a szerotonin-szindróma-szerű tünetekre (lásd 4.8 pont).

A QT-intervallum megnyúlása

Egészséges felnőtt férfi, illetve női önkéntesek bevonásával végeztek egy EKG-vizsgálatot 200 mg orális netupitant és 0,5 mg orális palonozetron, illetve 600 mg orális netupitant és 1,5 mg orális palonozetron kombinációjának alkalmazásával. A vizsgálat nem igazolt az EKG-paraméterekre gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat: a placebo és kiindulási értékre korrigált QTc-intervallum pontbecslésének maximális értéke 7,0 ms volt (egyoldalú 95%-os konfidencia intervallum felső határa: 8,8 ms), amelyet szupraterápiás dózisok (600 mg netupitant és 1,5 mg palonozetron) beadását követő 16 óra elteltével figyeltek meg. A placebo és a kiindulási értékre korrigált QTc-intervallum pontbecsléseire vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallum felső határa a gyógyszer vizsgálatban történt beadását követő 2 nap során valamennyi időpontban következetesen 10 ms-on belül volt.

Ugyanakkor, mivel a netupitant és palonozetron-hidroklorid kombináció 5-HT₃-receptor antagonistát tartalmaz, óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg, vagy akiknél nagy a QT-intervallum megnyúlás kialakulásának valószínűsége. Közéjük tartoznak azok a betegek, akiknek a személyes vagy családi kórelőzményében a QT-intervallum megnyúlása, az elektrolitháztartás zavara, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia, ingerületvezetési zavarok szerepelnek, illetve akik antiaritmias gyógyszereket vagy a QT-intervallum megnyúlását vagy elektrolitzavarokat előidéző egyéb gyógyszereket szednek. A hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát az alkalmazás megkezdése előtt korrigálni kell.

Ez a gyógyszer a kemoterápiát követő napokban nem alkalmazható hányinger és hányás megelőzésére, amennyiben nem következik kemoterápiás szer újabb alkalmazása.

Nem alkalmazható kemoterápiát követő hányinger és hányás kezelésére.

Óvatosság szükséges súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ilyen betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

A gyógyszer óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik elsősorban a CYP3A4-izoenzimen keresztül metabolizálódnak, szűk terápiás indexű, orálisan alkalmazott hatóanyagokat kapnak egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-izoenzim szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek

A netupitant a CYP3A4-izoenzim közepesen erős inhibitora, amely fokozhatja a CYP3A4-izoenzim szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek, például a docetaxel expozícióját (lásd 4.5 pont). Ezért ellenőrizni kell a betegeknél a CYP3A4 szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek, köztük az irinotekán esetleges fokozott toxicitásának előfordulását. A netupitant befolyásolhatja továbbá a CYP3A4 általi metabolikus aktivációt igénylő kemoterápiás szerek hatásosságát is.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer körülbelül 24,8 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,24%-ának felnőtteknél.

Ha a feloldás és hígítás 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a végső oldat körülbelül 202 mg nátriumot tartalmaz adagonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 10,1%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Az intravénásan alkalmazott fosznetupitant gyorsan átalakul netupitanttá. Az intravénás fosznetupitant alkalmazása után valószínűleg kölcsönhatás alakul ki egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek

hatóanyagai kölcsönhatásba lépnek a *per os* netupitanttal. A következő adatok orálisan alkalmazott netupitanttal, illetve intravénás fosznetupitanttal végzett klinikai vizsgálatokból származnak.

Emberben a netupitant főként a CYP3A4-izoenzim által mediált májmetabolizmus, míg minimális mértékben renalis excretio útján eliminálódik. Emberben a netupitant 300 mg-os adagban a CYP3A4-izoenzim szubsztrátja és közepesen erős inhibitora. A palonozetron renalis excretio, valamint metabolikus anyagsereutakon keresztül eliminálódik a szervezetből, ez utóbbit többféle CYP-enzim mediálja. A palonozetront főként a CYP2D6 metabolizálja, melyhez kis mértékben a CYP3A4- és a CYP1A2-izoenzimek is hozzájárulnak. *In vitro* vizsgálatok alapján a palonozetron a klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja, és nem is indukálja a citokróm P450 izoenzimet.

Kölcsönhatás az orális netupitant és az orális palonozetron között

Klinikailag lényeges farmakokinetikai kölcsönhatásokat nem figyeltek meg orális netupitant és az orális palonozetron között.

Kölcsönhatás CYP3A4-szubsztrátokkal

Dexametazon

Netupitant egyszeri 300 mg-os orális adagjának vagy fosznetupitant egyszeri 235 mg-os intravénás adagjának dexametazon adagolási renddel (20 mg az első napon, ezt követően naponta kétszer 8 mg a 2-4. napon) együtt történő alkalmazása jelentős mértékű idő- és dózisfüggő növekedést idézett elő a dexametazon-expozícióban. 300 mg netupitant vagy 235 mg fosznetupitant együttdadásakor a dexametazon AUC_{84-∞} értéke (4. nap) 2,4-szeresére emelkedett. Dexametazonnal kombinációban történt alkalmazáskor a netupitant farmakokinetikai profilja nem változott.

Ennélfogva az orális dexametazon dózisát netupitant és palonozetron-hidroklorid kombinációval együtt történő alkalmazáskor körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Kemoterápiás gyógyszerek (docetaxel, etopozid, ciklofoszfamid)

Netupitant/palonozetron kapszulával együtt történő alkalmazáskor a docetaxel-expozíció 37%-kal, az etopozid-expozíció pedig 21%-kal növekedett. A ciklofoszfamid esetében nem figyeltek meg következetes hatást netupitant együttdadása után.

Orális fogamzásgátlók

A netupitant/palonozetron kapszula 60 µg etinilösztadiol és 300 µg levonorgesztrell egyszeri orális dóziséval együtt adva az etinilösztadiol AUC-értékére nem gyakorolt jelentős hatást, míg a levonorgesztrell AUC-értékét 1,4-szeresére növelte, a hormonális fogamzásgátlás hatásosságára gyakorolt klinikai hatás nem valószínű. Nem figyeltek meg lényeges változásokat a netupitant és a palonozetron farmakokinetikájában.

Eritromicin és midazolám

Az orálisan alkalmazott netupitanttal való együttes alkalmazáskor az eritromicin-expozíció kb. 1,3-szeresére, a midazolám-expozíció pedig 2,4-szeresére növekedett. Ezeket a hatásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek. A netupitant farmakokinetikai profilját nem befolyásolta sem a midazolám, sem az eritromicin egyidejű alkalmazása. A midazolám, illetve a CYP3A4-izoenzim által metabolizált egyéb benzodiazepinek (alprazolám, triazolám) emelkedett plazmakoncentrációjának potenciális hatásait figyelembe kell venni, amennyiben ezeket a hatóanyagokat netupitant és palonozetron-hidroklorid kombinációval együtt alkalmazzák.

Szerotonerg gyógyszerek (pl. SSRI-k és SNRI-k)

5-HT₃ antagonisták és egyéb szerotonerg gyógyszerek (köztük SSRI-k, mint például a fluoxetin, a paroxetin, a szertralin, a fluvoxamin, a citalopram vagy az eszitalopram és SNRI-k, mint például a venlafaxin vagy a duloxetin) egyidejű alkalmazását követően szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Egyéb gyógyszerek hatása az Akynzeo farmakokinetikájára

A netupitant főként a CYP3A4-izoenzimen metabolizálódik, ezért a CYP3A4-izoenzim aktivitását serkentő vagy gátló gyógyszerekkel történő együttládása befolyásolhatja a netupitant plazmakoncentrációját. Emiatt egyidejű alkalmazása a CYP3A4-izoenzim erős inhibitoraival (pl. ketokonazol) óvatosságot igényel, egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin) pedig kerülendő. Ezen túlmenően a gyógyszert óatosan kell alkalmazni a szűk terápiás indexű, elsődlegesen a CYP3A4 enzim által metabolizált hatóanyagokat (mint például a ciklosporin, a takrolimusz, a szirolimusz, az everolimusz, az alfentanil, a diergotamin, az ergotamin, a fentanil vagy a kinidin) *per os* adagolásban egyidejűleg kapó betegeknel.

A ketokonazol és a rifampicin hatása

A CYP3A4-inhibitor ketokonazol együttládása netupitant/palozetron kapszulával a netupitant AUC-értékét 1,8-szeresére, C_{max} -értékét pedig 1,3-szeresére növelte az Akynzeo önmagában történő alkalmazásához képest. Ketokonazol együttládása nem befolyásolta a palozetron farmakokinetikáját. A CYP3A4-induktor rifampicin együttládása az oralisan alkalmazott Akynzeo-val a netupitant AUC-értékét 5,2-szeresére, C_{max} -értékét pedig 2,6-szeresére növelte az Akynzeo önmagában történő alkalmazásához képest. Rifampicin együttládása nem befolyásolta a palozetron farmakokinetikáját. Emiatt egyidejű alkalmazása a CYP3A4-izoenzim erős inhibitoraival (pl. ketokonazol) óvatosságot igényel, egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin) pedig kerülendő.

További interakciók

A fosznetupitant/palozetron por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény és a P-gp szubsztrát gyógyszerek között interakciók előfordulása nem valószínű. A netupitant nem szubsztrátja a P-gp-nek. A netupitant digoxin 12 napos adagolási rendjének 8. napján történt alkalmazásakor nem figyeltek meg változást a digoxin farmakokinetikájában.

Nem valószínű, hogy a fosznetupitant, a netupitant vagy metabolitjai gátolják a BCRP efflux transzportert, de amennyiben ez mégis bekövetkezne, klinikai jelentősége csekély.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a fosznetupitant gátolja az UGT2B7 / UGT2B15 enzimeket, a netupitant pedig gátolja az UGT2B7 enzimet, klinikai körülmények között azonban nem állapították meg ennek a hatásnak a nagyságrendjét. Ezért óvatosság ajánlott, ha a netupitantot és a fosznetupitantot ezen enzim oralis szubsztrátjával (például zidovudin, valproinsav, morfin) kombinációban alkalmazzák.

In vitro adatok arra utalnak, hogy a netupitant gátolja a BCRP efflux transzportert. Ennek a hatásnak a klinikai jelentőségét nem állapították meg.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a netupitant P-gp inhibitor. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során a netupitant nem befolyásolta a P-gp szubsztrát digoxin expozícióját, míg C_{max} -értékét 1,09-szorosára [90%-os CI: 0,9-1,31] emelte. Nem zárható ki, hogy rákos betegeknel ez a hatás kifejezettebb, vagyis klinikailag jelentős lehet, mégpedig azoknál, akiknek kóros a veseműködésük. Ezért óvatosság szükséges, ha a netupitantot digoxinnal vagy más P-gp szubsztráttal, például dabigatránnal vagy kolhicinnel együtt alkalmazzák.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az Akynzeo tartalmaz egy 5-HT₃-receptor antagonistát, a palozetront, amely fokozhatja a QT-szakasz megnyúlásának mértékét. Ezért körültekintően kell eljárni a QT-szakasz megnyúlását okozó gyógyszerekkel, így például többek között levofloxaccinnal, amitriptilinnel, alfuzozinnal, azitromicinnel, arzén-trioxiddal történő együttládáskor (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül körültekintően kell eljárni a fosznetupitant/palozetron hypokalaemiát ismerten kiváltó gyógyszerekkel, így például ampicillinnel, albuterollal, terbutalinnal, furoszemiddel, tiazidokkal, vagy bradycardiát ismerten kiváltó gyógyszerekkel, így például béta-blokkolókkal, verapamillal, diltiazemmel, digitálisszal és antiarrhythmias készítményekkel történő egyidejű alkalmazása esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nők nem lehetnek terhesek, és nem eshetnek teherbe a fosznetupitant/palozetron por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítménnyel végzett kezelés alatt. A kezelés megkezdése előtt valamennyi premenopausában lévő nőnél terhességi tesztet kell végezni. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a gyógyszerrel végzett kezelés befejezése után egy hónapig.

Terhesség

Fosznetupitant

A fosznetupitant vagy netupitant terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során nyulaknál a teratogén hatásokat is magába foglaló reprodukció toxicitást igazoltak biztonsági tartomány nélkül (lásd 5.3 pont).

Palozetron

A palozetron terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták a palozetron direkt vagy indirekt káros hatásait reprodukció toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az Akynzeo ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a palozetron vagy a netupitant kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Akynzeo nem alkalmazható szoptatás alatt. A szoptatás a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazását követő 1 hónapig kerülendő.

Termékenység

Fosznetupitant

Állatkísérletek során nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt hatást.

Palozetron

Egy patkányokkal végzett vizsgálatban a herecsatornacsők epitheliumának degenerációját figyelték meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Akynzeo közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mivel a készítmény szédülést, álmoságot vagy fáradékonyságot okozhat, figyelmeztetni kell a betegeket, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket, amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Akynzeo alkalmazása kapcsán jelentett gyakori mellékhatások a fejfájás (3,6%), a székrekedés (3,0%) és a fáradékonyság (1,2%). Ezen események egyike sem volt súlyos.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat MedDRA szervrendszerek és gyakoriság szerinti soroltuk fel az alábbiakban.

A gyakoriság osztályozásához a következő kategóriákat alkalmazták:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$),

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$),

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$),

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$),

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>			Cystitis
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukocytosis	Lymphocytosis
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		Csökkent étvágy	Hypokalaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		Insomnia	Akut psychosis
			Hangulatváltozás
			Alvászavar
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás	Szédülés	Hypaesthesia
			Álmoság
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			Conjunctivitis
			Homályos látás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>		Vertigo	Fülzúgás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		Első fokú atrioventricularis blokk	Arrhythmia
		Cardiomyopathia	Másodfokú atrioventricularis blokk
		Ingerületvezetési zavar	Bal szárblokk
		Tachycardia	Jobbszár-blokk
			Mitralis billentyű elégtelenség
			Myocardialis ischaemia
			Kamrai extraszisztolék
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		Hypertonia	Kipirulás
			Hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		Csuklás	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Székrekedés	Hasi puffadás	Szájszárazság
		Hasi fájdalom	Dysphagia
		Hasmenés	Bőfögés
		Dyspepsia	Aranyér
		Flatulencia	Bevont nyelv
		Hányinger	Hányás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Alopecia	Erythema
		Urticaria	Pruritus
			Kiütés
<i>A csont- és</i>			Hátfájás

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünete</i>			Végtagfájdalom
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Fáradékonyság	Gyengeség	Melegség érzése
			Nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom
			A készítmény íze szokatlan
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Emelkedett máj-transzaminázszintek	Emelkedett bilirubinszint a vérben
		Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint a vérben	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben
		Emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett kreatin-foszfokináz MB-szint a vérben
		Megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogrammon	Emelkedett karbamidszint a vérben
			ST-szakasz depresszió az elektrokardiogramon
			Kóros ST-T elváltozások az elektrokardiogrammon
			Emelkedett mioglobinszint a vérben
			Emelkedett neutrophilszám
			Emelkedett troponinszint

A forgalomba hozatal utáni adatok arra utalnak, hogy a mellékhatásprofil összességében hasonló a klinikai vizsgálatokban tapasztalt profilhoz.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Netupitant:

A fix kombináció új komponensének, a netupitantnak tulajdonítható gyakori mellékhatás nincsen.

Palonozetron:

0,75 mg palonozetron alkalmazása kapcsán széklet impaktációval járó, hospitalizációt igénylő székrekedés eseteiről számoltak be.

Oralis palonozetron alkalmazása mellett ezenkívül beszámoltak szemduzzanatról, dyspnoéről és myalgiairól, amit a netupitant és palonozetron-hidroklorid kombináció fejlesztése során nem figyeltek meg. Valamennyi reakció a „nem gyakori” kategóriába tartozott.

Az intravénás palonozetron forgalomba hozatalát követő alkalmazása során nagyon ritka esetekben beszámoltak anaphylaxiáról, anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókról és sokkról. A tünetek többek között a következők lehetnek: csalánkiütés, viszketés, angiooedema, alacsony vérnyomás, szorító érzés a torokban, mellkasi szorítás, dyspnoe, eszméletvesztés.

A palonozetron önmagában történő alkalmazása kapcsán beszámoltak szerotonin-szindrómáról. Többek között a következő tünetekkel járhat: tremor, nyugtalanság, verejtékezés, myoclonusos mozgások, hipertónia és láz.

Az Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz biztonságossági profilja az Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula profiljához hasonló volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az egészséges alanyoknál *per os* alkalmazott 600 mg netupitant és 1,50 mg palonozetron kombinációs kezeléssel szerzett tapasztalatok alapján a túladagolás akut tünetei a következők lehetnek: fejfájás, szédülés, obstipatio, szorongás, palpitiók, euporiás hangulat és lábszárfájdalom. Túladagolás esetén a gyógyszer alkalmazását le kell állítani, és általános szupportív kezelést, valamint monitorozást kell biztosítani. A netupitant és a palonozetron antiemetikus hatása miatt egy gyógyszerrel végzett hánytatás nem feltétlenül lesz hatékony. Dialízissel kapcsolatban vizsgálatokat nem végeztek. A palonozetron és a netupitant nagy eloszlási térfogata miatt azonban nem valószínű, hogy a túladagolás dialízissel hatékonyan kezelhető lenne.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiemetikumok és hányinger elleni szerek, szerotonin (5HT₃) antagonisták, ATC kód: A04AA55

Hatásmechanizmus

A netupitant a humán P-anyag/neurokinin 1- (NK₁) receptorok szelektív antagonistája.

A fosznetupitant a netupitant előgyógyszere, amely intravénás alkalmazás esetén gyorsan átalakul netupitanttá (lásd 5.2 pont).

A palonozetron az 5HT₃-receptor nagy affinitású szelektív antagonistája, amely más receptorok iránt csekély affinitást mutat, vagy nem mutat affinitást. A kemoterápiás szerek a vékonybél enterokromaffin sejtjeiből a szerotonin-felszabadulás stimulálása útján hányingert és hányást idéznek elő. A szerotonin ezután a vagus afferenseken található 5-HT₃-receptorok aktiválásával hányási reflexet vált ki.

A késői emesis összefüggést mutat a tachikinin receptorcsaládba tartozó neurokinin 1- (NK₁) receptorok (ezek széles körben megtalálhatók a központi és a perifériás idegrendszerben) P-anyag általi aktivációjával. Amint azt *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során igazolták, a netupitant gátolja a P-anyag által mediált válaszokat.

Igazolták, hogy 300 mg netupitant beadása után a netupitant átjut a vér-agy gáton, 6 óra elteltével 92,5%-os, 24 óra elteltével 86,5%-os, 48 óra elteltével 85,0%-os, 72 óra elteltével 78,0%-os, 96 óra elteltével pedig 76,0%-os NK₁-receptor foglaltság mellett a striatumban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két külön pivotális vizsgálat során igazolták, hogy az Akynzeo dexametazonnal kombinációban történő orális adásával megelőzhető az erősen és közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiával járó akut és késői hányinger és hányás.

Erősen emetogén kemoterápiával (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) végzett vizsgálat
Egy 694 beteg bevonásával végzett multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős vak, kontrollos klinikai vizsgálat során összehasonlították az orális palonozetronnal kombinációban alkalmazott orális netupitant egyszeri adagjainak hatásosságát és biztonságosságát palonozetron egyszeri orális dóziséval olyan rákos betegeknél, akik ciszplatint (medián dózis = 75 mg/m²) tartalmazó kemoterápiát kaptak. Az Akynzeo hatásosságát 135 olyan betegnél értékelték, akik egyszeri orális dózist (300 mg netupitant és 0,5 mg palonozetron) kaptak, valamint 136 olyan betegnél, akik 0,5 mg palonozetront kaptak önmagában.

Az Akynzeo- és a 0,5 mg palonozetron-karokon alkalmazott kezelési rendeket az alábbi 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: Orális antiemetikumok kezelési rendje – HEC-vizsgálat

Kezelési rend	1. nap	2-4. nap
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitant + 0,5 mg palonozetron) 12 mg dexametazon	8 mg dexametazon naponta egyszer
Palonozetron	0,5 mg palonozetron 20 mg dexametazon	8 mg dexametazon naponta kétszer

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes válasz (complete response, CR) (definíció szerint teljes válasznak tekintették, ha nem fordult elő hányás, és nem volt szükség mentő gyógyszerre) előfordulási aránya volt az erősen emetogén kemoterápia alkalmazásának megkezdését követő 120 órán belül (teljes időszak).

A vizsgálat főbb eredményeinek összefoglalását az alábbi 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: A ciszplatin kemoterápiában részesülő, terápiás választ mutató betegek aránya kezelési csoportok és fázisok szerint

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-érték
Elsődleges végpont			
Teljes válasz			
Teljes időszak [§]	89,6	76,5	0,004
Fő másodlagos végpontok			
Teljes válasz			
Akut fázis [†]	98,5	89,7	0,007
Késői fázis [†]	90,4	80,1	0,018
Hányás nem fordult elő			
Akut fázis	98,5	89,7	0,007
Késői fázis	91,9	80,1	0,006
Teljes időszak	91,1	76,5	0,001
Jelentős hányinger nem fordult elő			
Akut fázis	98,5	93,4	0,050
Késői fázis	90,4	80,9	0,004

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-érték
Teljes időszak	89,6	79,4	0,021

‡Akut fázis: 0-24 órával a ciszplatin-kezelés után.

†Késői fázis: 25-120 órával a ciszplatin-kezelés után.

§Teljes időszak: 0-120 órával a ciszplatin-kezelés után.

Közepesen emetogén kemoterápiával (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) végzett vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős vak, aktív-kontrollos szuperioritási vizsgálatban az Akynzeo egyszeri orális dózisának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 0,5 mg palonozetron egyszeri orális dóziséval olyan rákos betegeknél, akiket solid malignus tumor kezelése céljából antraciklin és ciklofoszfamid protokoll első ciklusára jegyezték elő. A vizsgálat időpontjában az antraciklin-ciklofoszfamid tartalmú kemoterápiás protokollokat közepesen emetogénnek tekintették. Az újabb iránymutatásokban ezek a protokollok már erősen emetogénként szerepelnek.

Minden beteg megkapta dexametazon egyszeri orális dózisát.

4. táblázat: Orális antiemetikumok kezelési rendje – MEC-vizsgálat

Kezelési rend	1. nap	2-3. nap
Akynzeo	Akynzeo 300 mg netupitant 0,5 mg palonozetron 12 mg dexametazon	Nincs antiemetikus kezelés
Palonozetron	0,5 mg palonozetron 20 mg dexametazon	Nincs antiemetikus kezelés

Az 1. ciklus befejezése után a betegeknek lehetőségük volt részt venni egy több ciklusból álló meghosszabbított vizsgálatban, melynek során ugyanazt a kezelést kapták, amelyet az 1. ciklusban kijelöltek számukra. Az egymást követő ismételt ciklusok számát illetően egyik betegnél sem volt előre meghatározott küszöbérték. Összesen 1450 beteg (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725) kapott vizsgálati készítményt. Közülük 1438 beteg (98,8%) fejezte be az 1. ciklust, és 1286 beteg (88,4%) folytatta a kezelést a meghosszabbított, több ciklusos fázisban. Összesen 724 beteget (99,9%) kezelték ciklofoszfamiddal. Ezen kívül az összes beteget vagy doxorubicinnal (68,0%) vagy epirubicinnal (32,0%) kezelték.

Az elsődleges hatásossági végpont a késői fázisban, a kemoterápia beadásának megkezdése után 25-120 órával észlelt CR arány volt.

A vizsgálatból származó főbb eredmények összefoglalását az alábbi 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Az antraciklin és ciklofoszfamid kemoterápiában részesülő, terápiás választ mutató betegek aránya kezelési csoportok és fázisok szerint – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-érték*
Elsődleges végpont			
Teljes válasz Késői fázis†	76,9	69,5	0,001
Fő másodlagos végpontok			
Teljes válasz Akut fázis‡	88,4	85,0	0,047

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-érték*
Teljes időszak [§]	74,3	66,6	0,001
Hányás nem fordult elő			
Akut fázis	90,9	87,3	0,025
Késői fázis	81,8	75,6	0,004
Teljes időszak	79,8	72,1	<0,001
Jelentős hányinger nem jelentkezett			
Akut fázis	87,3	87,9	N.S.
Késői fázis	76,9	71,3	0,014
Teljes időszak	74,6	69,1	0,020

* A korcsoport és régió szerinti rétegzéssel végzett Cochran-Mantel-Haenszel próbával meghatározott p-érték.

‡ Akut fázis: 0-24 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

† Késői fázis: 25-120 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

§ Teljes időszak: 0-120 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

A több ciklusos meghosszabbított szakaszban legfeljebb 7 további kemoterápiás ciklusig folytatták a betegek a vizsgálatot. Az Akynzeo antiemetikus hatása az ismételt ciklusok során mindvégig fennmaradt azoknál a betegeknél, akik az ismételt ciklusok mindegyikét megkapták.

A hányingernek és a hányásnak a betegek mindennapi életére gyakorolt hatását a hányinger és hányás mindennapi életre gyakorolt hatását mérő skálával (Functional Living Index–Emesis, FLIE) mérték fel. Azon betegek aránya, akiknél összességében nem volt tapasztalható a mindennapi életre gyakorolt hatás, 6,3%-kal magasabb (p-érték = 0,005) volt az Akynzeo-csoportban (78,5%), mint a palonozetron-csoportban (72,1%).

Erősen vagy közepesen emetogén kemoterápiában részesülő betegek bevonásával, több ciklus alkalmazásával végzett biztonságossági vizsgálat

Egy külön vizsgálat során összesen 413, első és ismételt kemoterápiás ciklusokban (köztük karboplatin, ciszplatin, oxaliplatin és doxorubicin protokollokban) részesülő beteget randomizáltak Akynzeo (n = 309) vagy aprepitant és palonozetron (n = 104) alkalmazására. A biztonságosság és hatásosság az összes ciklus során mindvégig fennmaradt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Akynzeo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően kemoterápiához társuló hányinger és hányás megelőzésébn, az engedélyezett indikációkban, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan – PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Netupitant

A netupitant abszolút biohasznosulásáról emberben nem állnak rendelkezésre adatok; a biohasznosulás becsült értéke két, intravénás netupitanttal végzett vizsgálatból származó adatok alapján emberben meghaladja a 60%-ot.

Egyszeri orális dózissal végzett vizsgálatokban a netupitant az adag beadása utáni 15 perc-3 óra elteltével volt mérhető a plazmában. A plazmakoncentrációk elsőrendű abszorpciós kinetikát követtek,

és körülbelül 5 óra elteltével érték el a C_{max} -t. 10 mg-tól 300 mg-ig terjedő adagok esetén az arányost meghaladó mértékű emelkedést tapasztaltak a C_{max} - és az AUC-értékekben.

82 egészséges vizsgálati alany esetében a netupitant 300 mg-os egyszeri orális dózisának alkalmazása után a netupitant maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánja 5,25 óra, az AUC-érték pedig 15032 ± 6858 h \times ng/ml volt. Egy összesített elemzés során nőknél magasabb volt a netupitant-expozíció, mint férfiaknál. A C_{max} -értékben 1,31-szoros emelkedést, az AUC-értékben 1,02-szoros emelkedést, a felezési időben pedig 1,36-szoros emelkedést figyeltek meg. Magas zsírtartalmú táplálék elfogyasztása után a netupitant AUC_{0-∞}-értéke 1,1-szeresére, C_{max} -értéke pedig 1,2-szeresére emelkedett.

Fosznetupitant

Egyetlen adag Akynzeo 30 perces infúzió formájában egészséges alanyoknál, illetve rákos betegeknél történő alkalmazása után a fosznetupitant az infúzió végére érte el C_{max} értékét, kevesebb mint 1 órás látszólagos felezési idővel. Az infúzió beadását követő 30 percen belül a fosznetupitant koncentrációja a C_{max} kevesebb mint 1%-ára csökkent. A netupitant és a palonozetron farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak, mint az Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula alkalmazása után.

6. táblázat: Egyetlen adag Akynzeo por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszer egészséges önkénteseknél (HV, healthy volunteers) és rákos betegeknél történő alkalmazása utáni PK paraméterek (átlag és CV%)

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

¹ medián (min-max); ² iv. bólus egészséges önkénteseknél

A fosznetupitant C_{max} és AUC értékei a betegek esetében alacsonyabbak voltak, mint az egészséges önkénteseknél, bár a szisztémás netupitant-expozíció hasonló volt a két csoportban.

Egészséges alanyoknál a szisztémás fosznetupitant-expozíció dózisarányosan emelkedett a fosznetupitant adag 17,6 mg-ról 353 mg-ra történő emelésekor.

Palonozetron

Orális alkalmazást követően a palonozetron jól felszívódik, abszolút biohasznosulása eléri a 97%-ot. Egészséges alanyoknál egyszeri orális adagok puffertartalmú alkalmazásával történt beadása után a palonozetron átlagos maximális koncentrációja (C_{max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC_{0-∞}) a 3,0-80 µg/kg dózistartományban dózisarányos volt.

36 egészséges férfi és női vizsgálati alany esetében szájon át adott 0,5 mg palonozetron egyszeri adagjának alkalmazása után a palonozetron maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) pedig $5,1 \pm 1,7$ óra volt. A női vizsgálati alanyoknál (n = 18) az átlagos AUC-érték 35%-kal magasabb, az átlagos C_{max} -érték pedig 26%-kal magasabb volt, mint a férfi alanyoknál (n = 18). 12 rákos beteg esetében, akik a kemoterápia előtt egy órával 0,5 mg palonozetron egyszeri orális adagját kapták, a C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a t_{max} pedig $5,1 \pm 5,9$ óra volt. Az AUC-érték rákos betegeknél 30%-kal magasabb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Magas zsírtartalmú étel nem befolyásolta az orálisan beadott palonozetron C_{max} - és AUC-értékét.

Eloszlás

Netupitant

Rákos betegeknél 300 mg-os egyszeri orális dózis beadását követően a netupitant diszpozícióját két kompartmentes modell jellemezte 20,5 l/órás becsült medián szisztémás clearance és a centrális kompartmentben nagy eloszlási térfogat (486 l) mellett. A netupitant és két fő – M1 és M3 – metabolitjának humán plazmafehérjékhez való kötődése 10 és 1500 ng/ml közötti koncentráció-tartományban meghaladja a 99%-ot. A harmadik fő metabolit, az M2, több mint 97%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Fosznetupitant

A fosznetupitant átlagos \pm SD eloszlási térfogata (V_z) egészséges alanyoknál 124 ± 76 l, betegeknél pedig 296 ± 535 l volt. A fosznetupitant humán plazmafehérjékhez való kötődése 92%-os volt 1 mikromoláris és 95% 10 mikromoláris koncentráció mellett. A szabad frakció az 5-8% tartományba esett.

Palonozetron

A palonozetron eloszlási térfogata körülbelül $8,3 \pm 2,5$ l/kg. A palonozetron körülbelül 62%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Netupitant

A netupitant 30 mg-os és magasabb orális dózisaival mellett három metabolitot mutattak ki a humán plazmában (az M1 dezmetil származékot; az M2 N-oxid származékot; és az M3 OH-metil származékot). Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP3A4, és kisebb mértékben a CYP2D6 és a CYP2C9 izoenzimek vesznek részt a netupitant metabolizmusában. Netupitant 300 mg-os egyszeri orális dózisának beadását követően a netupitant átlagos plazmakoncentráció/plazma radioaktivitás aránya 0,13 és 0,49 között mozgott az adag beadását követő 96 órában. Az arányok az idő függvényében változtak, az adag beadása utáni 24 órán túl az értékek fokozatosan csökkentek, ami a netupitant gyors metabolizmusát jelzi. Az átlagos C_{max} az M1 esetében 11%-a, az M2 metabolit esetében 47%-a, az M3 metabolit esetében pedig 16%-a volt az anyavegyületének. Az M2 metabolitnak volt a legalacsonyabb az AUC-értéke (14%) az anyavegyületéhez képest, míg az M1 metabolit esetében az AUC-érték 29%-a, az M3 metabolit esetében pedig 33%-a volt az anyavegyületének. Farmakodinámiás állatmodellben az M1, M2 és M3 metabolit egyaránt farmakológiailag aktívnak bizonyult, az M3 rendelkezett a legerősebb hatással, és az M2 volt a legkevésbé aktív.

Fosznetupitant

A fosznetupitant *in vivo* körülmények között gyorsan átalakul netupitanttá metabolikus hidrolízis révén. Az Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrációjához készítményt intravénásan kapó betegeknél a netupitant-expozíció a fosznetupitant-expozíció 17-szerese volt az AUC-arányuk alapján. A netupitant M1, M2 és M3 metabolitjai gyorsan kialakultak a felszabaduló netupitantból. A betegeknél az M1 metabolit expozíciója a netupitant-expozíció 32%-a volt, az M2 esetében 21%, az M3 esetében pedig 28% volt, az AUC-arányuk alapján. Az M1 medián t_{max} értéke 12 óra volt, az M2 metabolité 2 óra, az M3 metabolit esetében pedig 12 óra volt.

Palonozetron

A palonozetron eliminációja többféle úton történik, körülbelül 50%-a két elsődleges metabolitá alakul: N-oxid-palonozetronná és 6-S-hidroxi-palonozetronná. Ezen metabolitok mindegyike a palonozetron 5-HT₃ receptor antagonistá aktivitásának kevesebb, mint 1%-ával rendelkezik. Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6, és kisebb mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek vesznek részt a palonozetron metabolizmusában. A klinikai farmakokinetikai paraméterek azonban nem különböznek jelentősen a CYP2D6 szubsztrátok gyenge és erős metabolizálói között.

Elimináció

Netupitant

Akynzeo egyszeri dózisának beadását követően a netupitant multiexponenciális módon eliminálódik a szervezetből, rákos betegeknél a látszólagos átlagos eliminációs felezési idő 88 óra.

A renális clearance a netupitanttal rokon vegyületek eliminációjának nem jelentős útja. A netupitant orális dózisának a vizeletben változatlan formában kiválasztódó átlagos frakciója kevesebb mint 1%, a radioaktív dózisnak összesen 3,95%-át nyerték vissza vizeletből és 70,7%-át székletből.

A [¹⁴C]-netupitant formájában, szájon át beadott radioaktivitásnak körülbelül felét nyerték vissza a vizeletből és a székletből az adag beadását követő 120 órán belül. Mindkét eliminációs út esetén az adag beadása utáni 29-30. napra teszik az elimináció befejeződését.

Fosznetupitant

Az Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény intravénás alkalmazása után a fosznetupitant plazmakoncentrációja biexponenciális profil alapján csökkent. Az infúzió befejezése után 30 perccel a fosznetupitant átlagos plazmakoncentrációja kevesebb volt, mint a C_{max} 1%-a.

Palonozetron

Hat egészséges alanynál [¹⁴C]-palonozetron 0,75 mg-os egyszeri orális dózisának alkalmazását követően az össz-radioaktivitás körülbelül 85–93%-a választódott ki a vizelettel, és 5–8%-a a széklettel. A vizelettel változatlan formában kiválasztódott palonozetron-mennyiség a beadott dózis körülbelül 40%-át tette ki. Egészséges önkénteseknél 0,5 mg-os palonozetron kapszula alkalmazása után a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 37 ± 12 óra (átlag \pm SD), rákos betegeknél pedig 48 ± 19 óra volt. Intravénás palonozetron körülbelül 0,75 mg-os egyszeri adagjának beadása után a palonozetron szisztémás clearance-e egészséges alanyoknál 160 ± 35 ml/óra/kg (átlag \pm SD), renális clearance-e pedig $66,5 \pm 18,2$ ml/óra/kg volt.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Netupitant

A netupitant maximális koncentrációja és a teljes netupitant-expozíció enyhe ($n = 8$), közepes fokú ($n = 8$) és súlyos fokú ($n = 2$) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok esetében emelkedett volt az azonos jellemzőkkel rendelkező egészséges egyénekhez képest, bár kifejezett egyéni változékonyság volt tapasztalható a beszűkült májműködésű és az egészséges vizsgálati alanyoknál egyaránt. A netupitant-expozíció (C_{max} , AUC_{0-t} és $AUC_{0-\infty}$) az azonos jellemzőkkel rendelkező egészséges egyénekhez képest sorrendben 11%-kal, 28%-kal és 19%-kal volt magasabb enyhe fokú, illetve 70%-kal, 88%-kal és 143%-kal volt magasabb közepes fokú májkárosodásban szenvedő egyéneknél. Ebből következően enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre (Child-Pugh pontszám ≥ 9) vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

Palonozetron

Egészséges egyénekhez viszonyítva a májkárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron szisztémás clearance-ét. Bár súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje hosszabb, és átlagos szisztémás expozíciója fokozottabb, ez nem indokolja a dózis csökkentését.

Vesekárosodás

Netupitant

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek konkrét vizsgálatokat a netupitant értékelésére. Az ADME-vizsgálatban a netupitanttal rokon anyagoknak kevesebb mint 5%-a választódott ki a vizelettel, és a netupitant-adag kevesebb mint 1%-a ürült változatlan formában a vizelettel, ezért egyszeri adag beadása után a netupitant, illetve metabolitjainak bármiféle akkumulációja

elhanyagolhatóan tekinthető. Továbbá a populációs farmakokinetikai vizsgálat nem mutatott összefüggést a netupitant farmakokinetikai paramétereit és a veseműködési zavar markerei között.

Palonozetron

Az enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az intravénásan adott palonozetron esetében körülbelül 28%-kal nőtt meg a teljes szisztémás expozíció egészséges egyénekhez képest. Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban a csökkent kreatinin-clearance-ű (CL_{CR}) betegeknél a palonozetron clearance-e is csökkent volt, de ez a csökkenés nem eredményezi a palonozetron-expozíció jelentős módosulását.

Ezért az Akynzeo vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nélkül alkalmazható.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél sem a netupitantot, sem a palonozetront nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Palonozetron

Nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint – csak nagyon magas koncentrációk mellett – előfordulhat, hogy a palonozetron blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát. Patkányokkal, ismételt orális adagok egy hónapon át történő alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálat során a palonozetron alkalmazása a herecsatornacsák degenerációjával járt. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében. Állatkísérletekből csak kevés adat áll rendelkezésre a placentán való átjutással kapcsolatban (lásd 4.6 pont). A palonozetron nem mutagén hatású. Palonozetron nagy adagjai (mindegyik adag a humán terápiás expozíció legalább 15-szörösét eredményezi) két éven át naponta alkalmazva patkányokban növelte a májtumor, az endokrin tumorok (a pajzsmirigyben, a hypophysisben, a hasnyálmirigyben, a mellékvesevelőben) és a bőrrák előfordulási arányát, egerek esetében azonban nem. A kiváltó mechanizmusok még nem teljesen ismertek, de mivel az alkalmazott dózisok magasak voltak, és a gyógyszer emberben csak egyszeri alkalmazásra szolgál, ezek az adatok a klinikai alkalmazás szempontjából nem tekinthetők relevánsnak.

Netupitant és netupitant palonozetronnal kombinálva

A nem-klinikai – biztonságossági farmakológiai, valamint egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. Patkányoknál és kutyáknál a netupitant ismételt alkalmazása után foszfolipidózist (habos makrofágokat) figyeltek meg. A felépülési időszak leteltével ezek a hatások reverzibilisnek vagy részben reverzibilisnek bizonyultak. Nem ismert, hogy ezeknek az eredményeknek milyen jelentőségük van az emberre nézve.

Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint – csak nagyon magas koncentrációk mellett – előfordulhat, hogy a netupitant és metabolitjai, valamint a netupitant és palonozetron kombinációja blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát. A netupitanttal végzett reprodukciós állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás, az ellés, illetve a postnatalis fejlődés tekintetében. Nyulaknál netupitant napi 10 mg/kg-os és ennél nagyobb adagjainak az organogenezis időszakában, naponta történő alkalmazását követően a magzati vétagok és mancsok rendellenes állásának, valamint a fuzionált sternum szegmentumok és a járulékos tüdőlebeny-agenesis fokozottabb előfordulási gyakoriságát figyeltek meg. Nem ismert, hogy ezeknek az eredményeknek milyen

jelentőségük van az emberre nézve. Egy nyulaknál végzett dóziskereső próbavizsgálat során a napi 30 mg/kg-os dózissal kezelt csoportban szápadhasadékok, microphthalmiát és aphakiát figyeltek meg négy, egy alomból származó foetus esetében. A netupitanttal végzett állatkísérletekből nem állnak rendelkezésre adatok a placentán történő átjutásra és a laktációra vonatkozóan. A netupitant nem mutagén hatású.

Fosznetupitant

Patkányoknál a fosznetupitant napi intravénás alkalmazása (a netupitant humán AUC értékének 3-szorosánál az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) az organogenesis időszakában a pubis csontosodásának késleltetéséhez vezetett. Legfeljebb 13 mg/kg fosznetupitant napi alkalmazása mellett (a netupitant humán AUC értékének 2-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) patkányoknál nem volt megfigyelhető embryofoetális fejlődésre kifejtett hatás. A vemhes patkányoknál kialakuló korlátozott szisztémás fosznetupitant-expozíció miatt nem lehet AUC-alapú összehasonlítást végezni a patkányoknál és az embereknél kialakuló fosznetupitant-expozíció között. Nyulaknál a reszorpció fokozódása volt megfigyelhető a fosznetupitant legalább 6 mg/kg/nap adagban történő napi intravénás alkalmazása mellett (a fosznetupitant humán AUC értékének 9-szeresénél és a netupitant humán AUC értékének 0,4-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) az organogenesis időszakában. Nyulaknál 3 mg/kg/nap dózis mellett nem volt megfigyelhető semmilyen hatás (a fosznetupitant humán AUC értékének 5,4-szeresénél és a netupitant humán AUC értékének 0,4-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett). Patkányoknál 39 mg/kg fosznetupitant napi intravénás alkalmazása (a netupitant humán AUC értékének 3-szorosánál az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) az organogenesis időszakától a laktáció időszakáig csökkent testtömeget eredményezett az utódoknál a születéstől kezdve a maturáció időszakáig, továbbá késleltetett fizikai fejlődést (pinna leválása, szem megnyitása, preputialis elválasztás). Ezeket a hatásokat anyai toxicitással hozták összefüggésbe (csökkent testtömeg-gyarapodás és élelemfogyasztás). 13 mg/kg/nap adagoknál (a netupitant humán AUC értékének 2-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) nem alakult ki hatás az utódoknál és az anyaállatoknál sem.

Fosznetupitant-palozetron kombináció

Intravénás és intraarteriális alkalmazás nyulaknál: a klinikai jelek tekintetében nagyon csekély vagy enyhe erythema volt megfigyelhető. Mikroszkópos vizsgálatnál nem volt megfigyelhető változás. Paravénás alkalmazás (nem szándékos klinikai útvonal / helytelen alkalmazás) nyulaknál: a klinikai jelek tekintetében nagyon csekély vagy enyhe erythema és nagyon csekély oedema volt megfigyelhető. A mikroszkópos vizsgálatok (enyhe vagy közepes fokú) krónikus gyulladásról, az irha (minimális vagy enyhe) epidermalis hyperplasiájáról számoltak be.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Dinátrium-edetát (E386)
Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)
Sósav (E507) (1 M a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Az Akynzeo por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény nem kompatibilis semmilyen bivalens kationokat (pl. Ca^{2+} , Mg^{2+}) tartalmazó oldattal, mint például a Hartman-féle oldat vagy a Ringer-laktát oldat.

Az Akynzeo por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítményt tilos más intravénás anyagokkal, adalékanyagokkal vagy gyógyszerekkel egyidejűleg infundálni vagy ezekkel összekeverni, kivéve, ha igazolták a kompatibilitást. Ha ugyanazt az infúziós szerelékelt több különböző gyógyszer egymás utáni infundálására használják az Akynzeo infundálása előtt és után a szerelékelt át kell öblíteni 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

A feloldott és hígított oldat legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A terméket feloldás után azonnal fel kell hígítani. Az elkészített oldat kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitásának igazolt időtartama 24 óra 25 °C-on tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üvegből készült, egy adagos 50 ml-es injekciós üvegek 20 mm-es gumidugóval és 20 mm-es alumínium zárólemezzel.

Egy injekciós üveget tartalmazó csomag.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Akynzeo-t fel kell oldani, majd hígítani kell alkalmazás előtt.

Az Akynzeo előkészítése

1. lépés	Aszeptikus körülmények között fecskendezzen be az injekciós üvegbe 20 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót. Ügyeljen arra, hogy az oldószert ne sugárban, hanem az injekciós üveg fala mentén fecskendezze be az injekciós üvegbe, hogy elkerülje a habképződést. Körkörös mozdulatokkal óvatosan keverje meg az injekciós üveget 3 percen át. A por teljesen fel kell oldódjon mielőtt az oldatot felhígítaná az infúziós tasakban.
2. lépés	Aszeptikus körülmények között készítsen elő egy 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üveget vagy tasakot.
3. lépés	Az 1. lépés szerint végzett feloldás után azonnal el kell végezni a hígítást. Aszeptikus körülmények között szívja fel a rekonstituált oldat teljes mennyiségét az AKYNZEO-s injekciós üvegből és fecskendezze be a 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üvegbe vagy tasakba 50 ml teljes térfogat eléréséhez.
4. lépés	Óvatosan fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget vagy tasakot a teljes feloldódás eléréséig.
5. lépés	Alkalmazás előtt ellenőrizze szemrevételezéssel, hogy nincsenek-e részecskék vagy elszíneződés a végleges, hígított oldatban. Ha részecskék és/vagy elszíneződés figyelhető meg, dobja ki az injekciós üveget vagy tasakot.

Az Akynzeo-t tilos olyan oldatokkal rekonstituálni vagy felhígítani, amelyek esetében nem határozták meg a fizikai és kémiai kompatibilitást (lásd 6.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

197,5 mg netupitantnak megfelelő, 235 mg fosznetupitantot (klorid-hidroklorid formájában) és 0,25 mg palonozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként. Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum 9,87 mg netupitantnak megfelelő 11,75 mg fosznetupitantot, valamint 0,0125 mg palonozetront tartalmaz milliliterenként.

Hígítás után 1 ml oldat 3,95 mg netupitantnak megfelelő 4,7 mg fosznetupitantot és 0,005 mg palonozetront tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Körülbelül 24,4 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ha a hígítás 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a végső oldat körülbelül 202 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Akynzeo felnőttek számára javallott:

- erősen emetogén, ciszplatin alapú daganatellenes kemoterápiához társuló akut és késői hányinger és hányás megelőzésére;
- közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiához társuló akut és késői hányinger és hányás megelőzésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A készítmény ajánlott adagja 235 mg/0,25 mg (egy injekciós üvegnek megfelelő hígított koncentrátum) 30 percig tartó, körülbelül 30 perccel az egyes kemoterápiás ciklusok megkezdése előtt elindított infúzió formájában (lásd 6.6 pont).

Az infúzió végén az infúziós szerelékét át kell öblíteni a feloldáshoz használt oldattal, így biztosítva a gyógyszer teljes adagjának bejutását.

Fosznetupitant és palonozetron-hidroklorid kombinációval együtt történő alkalmazása esetén a dexametazon ajánlott orális dózisát körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd a 4.5 pontot, valamint a klinikai vizsgálatok során alkalmazott adagolási rendet az 5.1 pontban).

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Idős betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. A hatóanyagok hosszú felezési ideje, valamint az ezen populációra vonatkozóan rendelkezésre álló kevés tapasztalat miatt ez a gyógyszer 75 év feletti betegeknél óvatosan alkalmazandó.

Vesekárosodás

Enyhe-súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges. A netupitant renalis excretiója elhanyagolható. Enyhe-közepes fokú vesekárosodás nem befolyásolja jelentős mértékben a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél intravénás beadást követően a teljes szisztémás palonozetron-expozíció körülbelül 28%-kal volt magasabb, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. A palonozetron, illetve a netupitant farmakokinetikáját hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknek nem vizsgálták, és ilyen betegeknél a fosznetupitant és palonozetron-hidroklorid kombináció hatásosságáról és biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért a készítmény alkalmazása ezeknél a betegeknél kerülendő.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-8) szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: ≥ 9) szenvedő betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Mivel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazása fokozott netupitant-expozícióval járhat, ezeknél a betegeknél a gyógyszer óvatosan alkalmazandó (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Akynzeo biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ezt a gyógyszert intravénásan kell alkalmazni. Az intravénás alkalmazást lehetőleg 30 percig tartó intravénás infúzió formájában kell kivitelezni (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Székrekedés

Obstipációs kórelőzményű vagy szubakut bélelzáródás tüneteit mutató betegeket ellenőrizni kell az alkalmazást követően, mivel a palonozetron megnövelheti a vastagbélben történő áthaladás időtartamát (lásd 4.8 pont).

Szerotonin-szindróma

5-HT₃ antagonisták alkalmazása mellett – akár önmagukban, akár egyéb szerotonerg gyógyszerekkel (köztük szelektív szerotoninviszavétel-gátlókkal (SSRI) és szerotonin-noradrenalin visszavételgátlókkal (SNRI)) kombinálva – szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be. Javasolt a betegeknél kellően odafigyelni a szerotonin-szindróma-szerű tünetekre (lásd 4.8 pont).

A QT-intervallum megnyúlása

Egészséges felnőtt férfi, illetve női önkéntesek bevonásával végeztek egy EKG-vizsgálatot 200 mg orális netupitant és 0,5 mg orális palonozetron, illetve 600 mg orális netupitant és 1,5 mg orális palonozetron kombinációjának alkalmazásával. A vizsgálat nem igazolt az EKG-paraméterekre gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat: a placebóra és kiindulási értékre korrigált QTc-intervallum pontbecslésének maximális értéke 7,0 ms volt (egyoldalú 95%-os konfidencia intervallum felső határa: 8,8 ms), amelyet szupraterápiás dózisok (600 mg netupitant és 1,5 mg palonozetron) beadását követő 16 óra elteltével figyeltek meg. A placebóra és a kiindulási értékre korrigált QTc-intervallum pontbecsléseire vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallum felső határa a gyógyszer vizsgálatban történt beadását követő 2 nap során valamennyi időpontban következetesen 10 ms-on belül volt.

Ugyanakkor, mivel a netupitant és palonozetron-hidroklorid kombináció 5-HT₃-receptor antagonistát tartalmaz, óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg, vagy akiknél nagy a QT-intervallum megnyúlás kialakulásának valószínűsége. Közéjük tartoznak azok a betegek, akiknek a személyes vagy családi kórelőzményében a QT-intervallum megnyúlása, az elektrolitháztartás zavara, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia, ingerületvezetési zavarok szerepelnek, illetve akik antiaritmias gyógyszereket vagy a QT-intervallum megnyúlását vagy elektrolitzavarokat előidéző egyéb gyógyszereket szednek. A hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát az alkalmazás megkezdése előtt korrigálni kell.

Ez a gyógyszer a kemoterápiát követő napokban nem alkalmazható hányinger és hányás megelőzésére, amennyiben nem következik kemoterápiás szer újabb alkalmazása.

Nem alkalmazható kemoterápiát követő hányinger és hányás kezelésére.

Óvatosság szükséges súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ilyen betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

A gyógyszer óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik elsősorban a CYP3A4-izoenzimen keresztül metabolizálódnak, szűk terápiás indexű, orálisan alkalmazott hatóanyagokat kapnak egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-izoenzim szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek

A netupitant a CYP3A4-izoenzim közepesen erős inhibitora, amely fokozhatja a CYP3A4-izoenzim szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek, például a docetaxel expozícióját (lásd 4.5 pont). Ezért ellenőrizni kell a betegeknél a CYP3A4 szubsztrátjaként viselkedő kemoterápiás szerek, köztük az irinotekán esetleges fokozott toxicitásának előfordulását. A netupitant befolyásolhatja továbbá a CYP3A4 általi metabolikus aktivációt igénylő kemoterápiás szerek hatásosságát is.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer körülbelül 24,4 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,22%-ának felnőtteknél.

Ha a hígítás 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a végső oldat körülbelül 202 mg nátriumot tartalmaz adagonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 10,1%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Az intravénásan alkalmazott fosznetupitant gyorsan átalakul netupitanttá. Az intravénás fosznetupitant alkalmazása után valószínűleg kölcsönhatás alakul ki egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek

hatóanyagai kölcsönhatásba lépnek a *per os* netupitanttal. A következő adatok orálisan alkalmazott netupitanttal, illetve intravénás fosznetupitanttal végzett klinikai vizsgálatokból származnak.

Emberben a netupitant főként a CYP3A4-izoenzim által mediált májmetabolizmus, míg minimális mértékben renalis excretio útján eliminálódik. Emberben a netupitant 300 mg-os adagban a CYP3A4-izoenzim szubsztrátja és közepesen erős inhibitora. A palonozetron renalis excretio, valamint metabolikus anyagsereutakon keresztül eliminálódik a szervezetből, ez utóbbit többféle CYP-enzim mediálja. A palonozetront főként a CYP2D6 metabolizálja, melyhez kis mértékben a CYP3A4- és a CYP1A2-izoenzimek is hozzájárulnak. *In vitro* vizsgálatok alapján a palonozetron a klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja, és nem is indukálja a citokróm P450 izoenzimet.

Kölcsönhatás az orális netupitant és az orális palonozetron között

Klinikailag lényeges farmakokinetikai kölcsönhatásokat nem figyeltek meg orális netupitant és az orális palonozetron között.

Kölcsönhatás CYP3A4-szubsztrátokkal

Dexametazon

Netupitant egyszeri 300 mg-os orális adagjának vagy fosznetupitant egyszeri 235 mg-os intravénás adagjának dexametazon adagolási renddel (20 mg az első napon, ezt követően naponta kétszer 8 mg a 2-4. napon) együtt történő alkalmazása jelentős mértékű idő- és dózisfüggő növekedést idézett elő a dexametazon-expozícióban. 300 mg netupitant vagy 235 mg fosznetupitant együttdadásakor a dexametazon AUC_{84-∞} értéke (4. nap) 2,4-szeresére emelkedett. Dexametazonnal kombinációban történt alkalmazáskor a netupitant farmakokinetikai profilja nem változott.

Ennélfogva az orális dexametazon dózisát netupitant és palonozetron-hidroklorid kombinációval együtt történő alkalmazáskor körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Kemoterápiás gyógyszerek (docetaxel, etopozid, ciklofoszfamid)

Netupitant/palonozetron kapszulával együtt történő alkalmazáskor a docetaxel-expozíció 37%-kal, az etopozid-expozíció pedig 21%-kal növekedett. A ciklofoszfamid esetében nem figyeltek meg következetes hatást netupitant együttdadása után.

Orális fogamzásgátlók

A netupitant/palonozetron kapszula 60 µg etinilösztadiol és 300 µg levonorgesztrell egyszeri orális dózisával együtt adva az etinilösztadiol AUC-értékére nem gyakorolt jelentős hatást, míg a levonorgesztrell AUC-értékét 1,4-szeresére növelte, a hormonális fogamzásgátlás hatásosságára gyakorolt klinikai hatás nem valószínű. Nem figyeltek meg lényeges változásokat a netupitant és a palonozetron farmakokinetikájában.

Eritromicin és midazolám

Az orálisan alkalmazott netupitanttal való együttes alkalmazáskor az eritromicin-expozíció kb. 1,3-szeresére, a midazolám-expozíció pedig 2,4-szeresére növekedett. Ezeket a hatásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek. A netupitant farmakokinetikai profilját nem befolyásolta sem a midazolám, sem az eritromicin egyidejű alkalmazása. A midazolám, illetve a CYP3A4-izoenzim által metabolizált egyéb benzodiazepinek (alprazolám, triazolám) emelkedett plazmakoncentrációjának potenciális hatásait figyelembe kell venni, amennyiben ezeket a hatóanyagokat netupitant és palonozetron-hidroklorid kombinációval együtt alkalmazzák.

Szerotonerg gyógyszerek (pl. SSRI-k és SNRI-k)

5-HT₃ antagonisták és egyéb szerotonerg gyógyszerek (köztük SSRI-k, mint például a fluoxetin, a paroxetin, a szertralin, a fluvoxamin, a citalopram vagy az eszitalopram és SNRI-k, mint például a venlafaxin vagy a duloxetin) egyidejű alkalmazását követően szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Egyéb gyógyszerek hatása az Akynzeo farmakokinetikájára

A netupitant főként a CYP3A4-izoenzimen metabolizálódik, ezért a CYP3A4-izoenzim aktivitását serkentő vagy gátló gyógyszerekkel történő együttadása befolyásolhatja a netupitant plazmakoncentrációját. Emiatt egyidejű alkalmazása a CYP3A4-izoenzim erős inhibitoraival (pl. ketokonazol) óvatosságot igényel, egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin) pedig kerülendő. Ezen túlmenően a gyógyszert óatosan kell alkalmazni a szűk terápiás indexű, elsődlegesen a CYP3A4 enzim által metabolizált hatóanyagokat (mint például a ciklosporin, a takrolimusz, a szirolimusz, az everolimusz, az alfentanil, a diergotamin, az ergotamin, a fentanil vagy a kinidin) *per os* adagolásban egyidejűleg kapó betegeknél.

A ketokonazol és a rifampicin hatása

A CYP3A4-inhibitor ketokonazol együttadása netupitant/palozetron kapszulával a netupitant AUC-értékét 1,8-szeresére, C_{max} -értékét pedig 1,3-szeresére növelte az Akynzeo önmagában történő alkalmazásához képest. Ketokonazol együttadása nem befolyásolta a palozetron farmakokinetikáját. A CYP3A4-induktor rifampicin együttadása az orálisan alkalmazott Akynzeo-val a netupitant AUC-értékét 5,2-szeresére, C_{max} -értékét pedig 2,6-szeresére növelte az Akynzeo önmagában történő alkalmazásához képest. Rifampicin együttadása nem befolyásolta a palozetron farmakokinetikáját. Emiatt egyidejű alkalmazása a CYP3A4-izoenzim erős inhibitoraival (pl. ketokonazol) óvatosságot igényel, egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin) pedig kerülendő.

További interakciók

A fosznetupitant/palozetron oldatos infúzióhoz való koncentrátum készítmény és a P-gp szubsztrát gyógyszerek között interakciók előfordulása nem valószínű. A netupitant nem szubsztrátja a P-gp-nek. A netupitant digoxin 12 napos adagolási rendjének 8. napján történt alkalmazásakor nem figyeltek meg változást a digoxin farmakokinetikájában.

Nem valószínű, hogy a fosznetupitant, a netupitant vagy metabolitjai gátolják a BCRP efflux transzportert, de amennyiben ez mégis bekövetkezne, klinikai jelentősége csekély.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a fosznetupitant gátolja az UGT2B7 / UGT2B15 enzimeket, a netupitant pedig gátolja az UGT2B7 enzimet, klinikai körülmények között azonban nem állapították meg ennek a hatásnak a nagyságrendjét. Ezért óvatosság ajánlott, ha a netupitantot és a fosznetupitantot ezen enzim orális szubsztrátjával (például zidovudin, valproinsav, morfin) kombinációban alkalmazzák.

In vitro adatok arra utalnak, hogy a netupitant gátolja a BCRP efflux transzportert. Ennek a hatásnak a klinikai jelentőségét nem állapították meg.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a netupitant P-gp inhibitor. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során a netupitant nem befolyásolta a P-gp szubsztrát digoxin expozícióját, míg C_{max} -értékét 1,09-szorosára [90%-os CI: 0,9-1,31] emelte. Nem zárható ki, hogy rákos betegeknél ez a hatás kifejezettebb, vagyis klinikailag jelentős lehet, mégpedig azoknál, akiknek kóros a veseműködésük. Ezért óvatosság szükséges, ha a netupitantot digoxinnal vagy más P-gp szubsztráttal, például dabigatránnal vagy kolhicinnel együtt alkalmazzák.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az Akynzeo tartalmaz egy 5-HT₃-receptor antagonistát, a palozetront, amely fokozhatja a QT-szakasz megnyúlásának mértékét. Ezért körültekintően kell eljárni a QT-szakasz megnyúlását okozó gyógyszerekkel, így például többek között levofloxaccinnal, amitriptilinnel, alfuzozinnal, azitromicinnel, arzén-trioxiddal történő együttadáskor (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül körültekintően kell eljárni a fosznetupitant/palozetron hypokalaemiát ismerten kiváltó gyógyszerekkel, így például ampicilinnel, albuterollal, terbutalinnal, furoszemiddel, tiazidokkal, vagy bradycardiát ismerten kiváltó gyógyszerekkel, így például béta-blokkolókkal, verapamillal, diltiazemmel, digitálisszal és antiarrhythmias készítményekkel történő egyidejű alkalmazása esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nők nem lehetnek terhesek, és nem eshetnek teherbe a fosznetupitant/palozetron oldatos infúzióhoz való koncentrátum készítménnyel végzett kezelés alatt. A kezelés megkezdése előtt valamennyi premenopausában lévő nőnél terhességi tesztet kell végezni. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a gyógyszerrel végzett kezelés befejezése után egy hónapig.

Terhesség

Fosznetupitant

A fosznetupitant vagy netupitant terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során nyulaknál a teratogén hatásokat is magába foglaló reprodukciós toxicitást igazoltak biztonsági tartomány nélkül (lásd 5.3 pont).

Palozetron

A palozetron terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták a palozetron direkt vagy indirekt káros hatásait reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az Akynzeo ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a palozetron vagy a netupitant kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Akynzeo nem alkalmazható szoptatás alatt. A szoptatás a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazását követő 1 hónapig kerülendő.

Termékenység

Fosznetupitant

Állatkísérletek során nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt hatást.

Palozetron

Egy patkányokkal végzett vizsgálatban a herecsatornacsők epitheliumának degenerációját figyelték meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Akynzeo közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mivel a készítmény szédülést, álmoságot vagy fáradékonyságot okozhat, figyelmeztetni kell a betegeket, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket, amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Akynzeo alkalmazása kapcsán jelentett gyakori mellékhatások a fejfájás (3,6%), a székrekedés (3,0%) és a fáradékonyság (1,2%). Ezen események egyike sem volt súlyos.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat MedDRA szervrendszerek és gyakoriság szerinti soroltuk fel az alábbiakban.

A gyakoriság osztályozásához a következő kategóriákat alkalmazták:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$),

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$),

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$),

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$),

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>			Cystitis
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukocytosis	Lymphocytosis
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		Csökkent étvágy	Hypokalaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		Insomnia	Akut psychosis
			Hangulatváltozás
			Alvászavar
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás	Szédülés	Hypaesthesia
			Álmoság
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			Conjunctivitis
			Homályos látás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>		Vertigo	Fülzúgás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		Első fokú atrioventricularis blokk	Arrhythmia
		Cardiomyopathia	Másodfokú atrioventricularis blokk
		Ingerületvezetési zavar	Bal szárblokk
		Tachycardia	Jobbszár-blokk
			Mitralis billentyű elégtelenség
			Myocardialis ischaemia
			Kamrai extraszisztolék
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		Hypertonia	Kipirulás
			Hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		Csuklás	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Székrekedés	Hasi puffadás	Szájszárazság
		Hasi fájdalom	Dysphagia
		Hasmenés	Bőfögés
		Dyspepsia	Aranyér
		Flatulencia	Bevont nyelv
		Hányinger	Hányás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Alopecia	Erythema
		Urticaria	Pruritus
			Kiütés
<i>A csont- és</i>			Hátfájás

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünete</i>			Végtagfájdalom
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Fáradékonyság	Gyengeség	Melegség érzése
			Nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom
			A készítmény íze szokatlan
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Emelkedett máj-transzaminázszintek	Emelkedett bilirubinszint a vérben
		Emelkedett alkalikusfoszfátázszint a vérben	Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben
		Emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett kreatin-foszfokináz MB-szint a vérben
		Megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogrammon	Emelkedett karbamidszint a vérben
			ST-szakasz depresszió az elektrokardiogramon
			Kóros ST-T elváltozások az elektrokardiogrammon
			Emelkedett mioglobinszint a vérben
			Emelkedett neutrophilszám
			Emelkedett troponinszint

A forgalomba hozatal utáni adatok arra utalnak, hogy a mellékhatásprofil összességében hasonló a klinikai vizsgálatokban tapasztalt profilhoz.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Netupitant:

A fix kombináció új komponensének, a netupitantnak tulajdonítható gyakori mellékhatás nincsen.

Palonozetron:

0,75 mg palonozetron alkalmazása kapcsán széklet impaktációval járó, hospitalizációt igénylő székrekedés eseteiről számoltak be.

Oralis palonozetron alkalmazása mellett ezenkívül beszámoltak szemduzzanatról, dyspnoéről és myalgiairól, amit a netupitant és palonozetron-hidroklorid kombináció fejlesztése során nem figyeltek meg. Valamennyi reakció a „nem gyakori” kategóriába tartozott.

Az intravénás palonozetron forgalomba hozatalát követő alkalmazása során nagyon ritka esetekben beszámoltak anaphylaxiáról, anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókról és sokkról. A tünetek többek között a következők lehetnek: csalánkiütés, viszketés, angiooedema, alacsony vérnyomás, szorító érzés a torokban, mellkasi szorítás, dyspnoe, eszméletvesztés.

A palonozetron önmagában történő alkalmazása kapcsán beszámoltak szerotonin-szindrómáról. Többek között a következő tünetekkel járhat: tremor, nyugtalanság, verejtékezés, myoclonusos mozgások, hypertonia és láz.

Az Akynzeo 235 mg/0,25 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátum biztonságossági profilja az Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula profiljához hasonló volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az egészséges alanyoknál *per os* alkalmazott 600 mg netupitant és 1,50 mg palonozetron kombinációs kezeléssel szerzett tapasztalatok alapján a túladagolás akut tünetei a következők lehetnek: fejfájás, szédülés, obstipatio, szorongás, palpitációk, euphoriás hangulat és lábszárfájdalom. Túladagolás esetén a gyógyszer alkalmazását le kell állítani, és általános szupportív kezelést, valamint monitorozást kell biztosítani. A netupitant és a palonozetron antiemetikus hatása miatt egy gyógyszerrel végzett hánytatás nem feltétlenül lesz hatékony. Dialízissel kapcsolatban vizsgálatokat nem végeztek. A palonozetron és a netupitant nagy eloszlási térfogata miatt azonban nem valószínű, hogy a túladagolás dialízissel hatékonyan kezelhető lenne.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiemetikumok és hányinger elleni szerek, szerotonin (5HT₃) antagonisták, ATC kód: A04AA55

Hatásmechanizmus

A netupitant a humán P-anyag/neurokinin 1- (NK₁) receptorok szelektív antagonistája.

A fosznetupitant a netupitant előgyógyszere, amely intravénás alkalmazás esetén gyorsan átalakul netupitanttá (lásd 5.2 pont).

A palonozetron az 5HT₃-receptor nagy affinitású szelektív antagonistája, amely más receptorok iránt csekély affinitást mutat, vagy nem mutat affinitást. A kemoterápiás szerek a vékonybél enterokromaffin sejtjeiből a szerotonin-felszabadulás stimulálása útján hányingert és hányást idéznek elő. A szerotonin ezután a vagus afferenseken található 5-HT₃-receptorok aktiválásával hányási reflexet vált ki.

A késői emesis összefüggést mutat a tachikinin receptorcsaládba tartozó neurokinin 1- (NK₁) receptorok (ezek széles körben megtalálhatók a központi és a perifériás idegrendszerben) P-anyag általi aktivációjával. Amint azt *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során igazolták, a netupitant gátolja a P-anyag által mediált válaszokat.

Igazolták, hogy 300 mg netupitant beadása után a netupitant átjut a vér-agy gáton, 6 óra elteltével 92,5%-os, 24 óra elteltével 86,5%-os, 48 óra elteltével 85,0%-os, 72 óra elteltével 78,0%-os, 96 óra elteltével pedig 76,0%-os NK₁-receptor foglaltság mellett a striatumban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két külön pivotális vizsgálat során igazolták, hogy az Akynzeo dexametazonnal kombinációban történő orális adásával megelőzhető az erősen és közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiával járó akut és késői hányinger és hányás.

Erősen emetogén kemoterápiával (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) végzett vizsgálat
Egy 694 beteg bevonásával végzett multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős vak, kontrollos klinikai vizsgálat során összehasonlították az orális palonozetronnal kombinációban alkalmazott orális netupitant egyszeri adagjainak hatásosságát és biztonságosságát palonozetron egyszeri orális dóziséval olyan rákos betegeknél, akik ciszplatint (medián dózis = 75 mg/m²) tartalmazó kemoterápiát kaptak. Az Akynzeo hatásosságát 135 olyan betegnél értékelték, akik egyszeri orális dózist (300 mg netupitant és 0,5 mg palonozetron) kaptak, valamint 136 olyan betegnél, akik 0,5 mg palonozetront kaptak önmagában.

Az Akynzeo- és a 0,5 mg palonozetron-karokon alkalmazott kezelési rendeket az alábbi 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: Orális antiemetikumok kezelési rendje – HEC-vizsgálat

Kezelési rend	1. nap	2-4. nap
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitant + 0,5 mg palonozetron) 12 mg dexametazon	8 mg dexametazon naponta egyszer
Palonozetron	0,5 mg palonozetron 20 mg dexametazon	8 mg dexametazon naponta kétszer

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes válasz (complete response, CR) (definíció szerint teljes válasznak tekintették, ha nem fordult elő hányás, és nem volt szükség mentő gyógyszerre) előfordulási aránya volt az erősen emetogén kemoterápia alkalmazásának megkezdését követő 120 órán belül (teljes időszak).

A vizsgálat főbb eredményeinek összefoglalását az alábbi 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: A ciszplatin kemoterápiában részesülő, terápiás választ mutató betegek aránya kezelési csoportok és fázisok szerint

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-érték
Elsődleges végpont			
Teljes válasz			
Teljes időszak [§]	89,6	76,5	0,004
Fő másodlagos végpontok			
Teljes válasz			
Akut fázis [†]	98,5	89,7	0,007
Késői fázis [†]	90,4	80,1	0,018
Hányás nem fordult elő			
Akut fázis	98,5	89,7	0,007
Késői fázis	91,9	80,1	0,006
Teljes időszak	91,1	76,5	0,001
Jelentős hányinger nem fordult elő			
Akut fázis	98,5	93,4	0,050
Késői fázis	90,4	80,9	0,004

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-érték
Teljes időszak	89,6	79,4	0,021

‡Akut fázis: 0-24 órával a ciszplatin-kezelés után.

†Késői fázis: 25-120 órával a ciszplatin-kezelés után.

§Teljes időszak: 0-120 órával a ciszplatin-kezelés után.

Közepesen emetogén kemoterápiával (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) végzett vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős vak, aktív-kontrollos szuperioritási vizsgálatban az Akynzeo egyszeri orális dózisának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 0,5 mg palonozetron egyszeri orális dóziséval olyan rákos betegeknél, akiket solid malignus tumor kezelése céljából antraciklin és ciklofoszfamid protokoll első ciklusára jegyezték elő. A vizsgálat időpontjában az antraciklin-ciklofoszfamid tartalmú kemoterápiás protokollokat közepesen emetogénnek tekintették. Az újabb iránymutatásokban ezek a protokollok már erősen emetogénként szerepelnek.

Minden beteg megkapta dexametazon egyszeri orális dózisát.

4. táblázat: Orális antiemetikumok kezelési rendje – MEC-vizsgálat

Kezelési rend	1. nap	2-3. nap
Akynzeo	Akynzeo 300 mg netupitant 0,5 mg palonozetron 12 mg dexametazon	Nincs antiemetikus kezelés
Palonozetron	0,5 mg palonozetron 20 mg dexametazon	Nincs antiemetikus kezelés

Az 1. ciklus befejezése után a betegeknek lehetőségük volt részt venni egy több ciklusból álló meghosszabbított vizsgálatban, melynek során ugyanazt a kezelést kapták, amelyet az 1. ciklusban kijelöltek számukra. Az egymást követő ismételt ciklusok számát illetően egyik betegnél sem volt előre meghatározott küszöbérték. Összesen 1450 beteg (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725) kapott vizsgálati készítményt. Közülük 1438 beteg (98,8%) fejezte be az 1. ciklust, és 1286 beteg (88,4%) folytatta a kezelést a meghosszabbított, több ciklusos fázisban. Összesen 724 beteget (99,9%) kezelték ciklofoszfammiddal. Ezen kívül az összes beteget vagy doxorubicinnal (68,0%) vagy epirubicinnal (32,0%) kezelték.

Az elsődleges hatásossági végpont a késői fázisban, a kemoterápia beadásának megkezdése után 25-120 órával észlelt CR arány volt.

A vizsgálatból származó főbb eredmények összefoglalását az alábbi 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Az antraciklin és ciklofoszfamid kemoterápiában részesülő, terápiás választ mutató betegek aránya kezelési csoportok és fázisok szerint – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-érték*
Elsődleges végpont			
Teljes válasz Késői fázis†	76,9	69,5	0,001
Fő másodlagos végpontok			
Teljes válasz Akut fázis‡	88,4	85,0	0,047

	Akynzeo N = 724 %	Palonozetron 0,5 mg N = 725 %	p-érték*
Teljes időszak [§]	74,3	66,6	0,001
Hányás nem fordult elő			
Akut fázis	90,9	87,3	0,025
Késői fázis	81,8	75,6	0,004
Teljes időszak	79,8	72,1	<0,001
Jelentős hányinger nem jelentkezett			
Akut fázis	87,3	87,9	N.S.
Késői fázis	76,9	71,3	0,014
Teljes időszak	74,6	69,1	0,020

* A korcsoport és régió szerinti rétegzéssel végzett Cochran-Mantel-Haenszel próbával meghatározott p-érték.

‡ Akut fázis: 0-24 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

† Késői fázis: 25-120 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

§ Teljes időszak: 0-120 órával az antraciklin és ciklofoszfamid terápia után

A több ciklusos meghosszabbított szakaszban legfeljebb 7 további kemoterápiás ciklusig folytatták a betegek a vizsgálatot. Az Akynzeo antiemetikus hatása az ismételt ciklusok során mindvégig fennmaradt azoknál a betegeknél, akik az ismételt ciklusok mindegyikét megkapták.

A hányingernek és a hányásnak a betegek mindennapi életére gyakorolt hatását a hányinger és hányás mindennapi életre gyakorolt hatását mérő skálával (Functional Living Index–Emesis, FLIE) mérték fel. Azon betegek aránya, akiknél összességében nem volt tapasztalható a mindennapi életre gyakorolt hatás, 6,3%-kal magasabb (p-érték = 0,005) volt az Akynzeo-csoportban (78,5%), mint a palonozetron-csoportban (72,1%).

Erősen vagy közepesen emetogén kemoterápiában részesülő betegek bevonásával, több ciklus alkalmazásával végzett biztonságossági vizsgálat

Egy külön vizsgálat során összesen 413, első és ismételt kemoterápiás ciklusokban (köztük karboplatin, ciszplatin, oxaliplatin és doxorubicin protokollokban) részesülő beteget randomizáltak Akynzeo (n = 309) vagy aprepitant és palonozetron (n = 104) alkalmazására. A biztonságosság és hatásosság az összes ciklus során mindvégig fennmaradt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Akynzeo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően kemoterápiához társuló hányinger és hányás megelőzésébn, az engedélyezett indikációkban, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan – PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Netupitant

A netupitant abszolút biohasznosulásáról emberben nem állnak rendelkezésre adatok; a biohasznosulás becsült értéke két, intravénás netupitanttal végzett vizsgálatból származó adatok alapján emberben meghaladja a 60%-ot.

Egyszeri orális dózissal végzett vizsgálatokban a netupitant az adag beadása utáni 15 perc-3 óra elteltével volt mérhető a plazmában. A plazmakoncentrációk elsőrendű abszorpciós kinetikát követtek,

és körülbelül 5 óra elteltével érték el a C_{max} -t. 10 mg-tól 300 mg-ig terjedő adagok esetén az arányost meghaladó mértékű emelkedést tapasztaltak a C_{max} - és az AUC-értékekben.

82 egészséges vizsgálati alany esetében a netupitant 300 mg-os egyszeri orális dózisának alkalmazása után a netupitant maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánja 5,25 óra, az AUC-érték pedig 15032 ± 6858 h \times ng/ml volt. Egy összesített elemzés során nőknél magasabb volt a netupitant-expozíció, mint férfiaknál. A C_{max} -értékben 1,31-szoros emelkedést, az AUC-értékben 1,02-szoros emelkedést, a felezési időben pedig 1,36-szoros emelkedést figyeltek meg. Magas zsírtartalmú táplálék elfogyasztása után a netupitant AUC_{0-∞}-értéke 1,1-szeresére, C_{max} -értéke pedig 1,2-szeresére emelkedett.

Fosznetupitant

Egyetlen adag Akynzeo 30 perces infúzió formájában egészséges alanyoknál, illetve rákos betegeknél történő alkalmazása után a fosznetupitant az infúzió végére érte el C_{max} értékét, kevesebb mint 1 óras látszólagos felezési idővel. Az infúzió beadását követő 30 percen belül a fosznetupitant koncentrációja a C_{max} kevesebb mint 1%-ára csökkent. A netupitant és a palonozetron farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak, mint az Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula alkalmazása után.

6. táblázat: Egyetlen adag Akynzeo oldatos infúzióhoz való koncentrációt egészséges önkénteseknél (HV, healthy volunteers) és rákos betegeknél történő alkalmazása utáni PK paraméterek (átlag és CV%)

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

¹ medián (min-max); ² iv. bólus egészséges önkénteseknél

A fosznetupitant C_{max} és AUC értékei a betegek esetében alacsonyabbak voltak, mint az egészséges önkénteseknél, bár a szisztémás netupitant-expozíció hasonló volt a két csoportban.

Egészséges alanyoknál a szisztémás fosznetupitant-expozíció dózisarányosan emelkedett a fosznetupitant adag 17,6 mg-ról 353 mg-ra történő emelésekor.

Palonozetron

Orális alkalmazást követően a palonozetron jól felszívódik, abszolút biohasznosulása eléri a 97%-ot. Egészséges alanyoknál egyszeri orális adagok puffercsapat alkalmazásával történt beadása után a palonozetron átlagos maximális koncentrációja (C_{max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC_{0-∞}) a 3,0-80 µg/kg dózistartományban dózisarányos volt.

36 egészséges férfi és női vizsgálati alany esetében szájon át adott 0,5 mg palonozetron egyszeri adagjának alkalmazása után a palonozetron maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (átlag \pm SD), a maximális koncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) pedig $5,1 \pm 1,7$ óra volt. A női vizsgálati alanyoknál (n = 18) az átlagos AUC-érték 35%-kal magasabb, az átlagos C_{max} -érték pedig 26%-kal magasabb volt, mint a férfi alanyoknál (n = 18). 12 rákos beteg esetében, akik a kemoterápia előtt egy órával 0,5 mg palonozetron egyszeri orális adagját kapták, a C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a t_{max} pedig $5,1 \pm 5,9$ óra volt. Az AUC-érték rákos betegeknél 30%-kal magasabb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Magas zsírtartalmú étel nem befolyásolta az orálisan beadott palonozetron C_{max} - és AUC-értékét.

Eloszlás

Netupitant

Rákos betegeknél 300 mg-os egyszeri orális dózis beadását követően a netupitant diszpozícióját két kompartmentes modell jellemezte 20,5 l/órás becsült medián szisztémás clearance és a centrális kompartmentben nagy eloszlási térfogat (486 l) mellett. A netupitant és két fő – M1 és M3 – metabolitjának humán plazmafehérjékhez való kötődése 10 és 1500 ng/ml közötti koncentráció-tartományban meghaladja a 99%-ot. A harmadik fő metabolit, az M2, több mint 97%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Fosznetupitant

A fosznetupitant átlagos \pm SD eloszlási térfogata (V_z) egészséges alanyoknál 124 ± 76 l, betegeknél pedig 296 ± 535 l volt. A fosznetupitant humán plazmafehérjékhez való kötődése 92%-os volt 1 mikromoláris és 95% 10 mikromoláris koncentráció mellett. A szabad frakció az 5-8% tartományba esett.

Palonozetron

A palonozetron eloszlási térfogata körülbelül $8,3 \pm 2,5$ l/kg. A palonozetron körülbelül 62%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Netupitant

A netupitant 30 mg-os és magasabb orális dózisaival mellett három metabolitot mutattak ki a humán plazmában (az M1 dezmetil származékot; az M2 N-oxid származékot; és az M3 OH-metil származékot). Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP3A4, és kisebb mértékben a CYP2D6 és a CYP2C9 izoenzimek vesznek részt a netupitant metabolizmusában. Netupitant 300 mg-os egyszeri orális dózisának beadását követően a netupitant átlagos plazmakoncentráció/plazma radioaktivitás aránya 0,13 és 0,49 között mozgott az adag beadását követő 96 órában. Az arányok az idő függvényében változtak, az adag beadása utáni 24 órán túl az értékek fokozatosan csökkentek, ami a netupitant gyors metabolizmusát jelzi. Az átlagos C_{max} az M1 esetében 11%-a, az M2 metabolit esetében 47%-a, az M3 metabolit esetében pedig 16%-a volt az anyavegyületének. Az M2 metabolitnak volt a legalacsonyabb az AUC-értéke (14%) az anyavegyületéhez képest, míg az M1 metabolit esetében az AUC-érték 29%-a, az M3 metabolit esetében pedig 33%-a volt az anyavegyületének. Farmakodinámiás állatmodellben az M1, M2 és M3 metabolit egyaránt farmakológiailag aktívnak bizonyult, az M3 rendelkezett a legerősebb hatással, és az M2 volt a legkevésbé aktív.

Fosznetupitant

A fosznetupitant *in vivo* körülmények között gyorsan átalakul netupitanttá metabolikus hidrolízis révén. Az Akynzeo 235 mg/0,25 mg oldatos infúzióhoz való koncentrációját készítményt intravénásan kapó betegeknél a netupitant-expozíció a fosznetupitant-expozíció 17-szerese volt az AUC-arányuk alapján. A netupitant M1, M2 és M3 metabolitjai gyorsan kialakultak a felszabaduló netupitantból. A betegeknél az M1 metabolit expozíciója a netupitant-expozíció 32%-a volt, az M2 esetében 21%, az M3 esetében pedig 28% volt, az AUC-arányuk alapján. Az M1 medián t_{max} értéke 12 óra volt, az M2 metabolité 2 óra, az M3 metabolit esetében pedig 12 óra volt.

Palonozetron

A palonozetron eliminációja többféle úton történik, körülbelül 50%-a két elsődleges metabolittá alakul: N-oxid-palonozetronná és 6-S-hidroxi-palonozetronná. Ezen metabolitok mindegyike a palonozetron 5-HT₃ receptor antagonistáinak aktivitásának kevesebb, mint 1%-ával rendelkezik. Az *in vitro* metabolizmus-vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6, és kisebb mértékben a CYP3A4 és a CYP1A2 izoenzimek vesznek részt a palonozetron metabolizmusában. A klinikai farmakokinetikai paraméterek azonban nem különböznek jelentősen a CYP2D6 szubsztrátok gyenge és erős metabolizálói között.

Elimináció

Netupitant

Akynzeo egyszeri dózisának beadását követően a netupitant multiexponenciális módon eliminálódik a szervezetből, rákos betegeknél a látszólagos átlagos eliminációs felezési idő 88 óra.

A renális clearance a netupitanttal rokon vegyületek eliminációjának nem jelentős útja. A netupitant orális dózisának a vizeletben változatlan formában kiválasztódó átlagos frakciója kevesebb mint 1%, a radioaktív dózisnak összesen 3,95%-át nyerték vissza vizeletből és 70,7%-át székletből.

A [¹⁴C]-netupitant formájában, szájon át beadott radioaktivitásnak körülbelül felét nyerték vissza a vizeletből és a székletből az adag beadását követő 120 órán belül. Mindkét eliminációs út esetén az adag beadása utáni 29-30. napra teszik az elimináció befejeződését.

Fosznetupitant

Az Akynzeo 235 mg/0,25 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátum készítmény intravénás alkalmazása után a fosznetupitant plazmakoncentrációja biexponenciális profil alapján csökkent. Az infúzió befejezése után 30 perccel a fosznetupitant átlagos plazmakoncentrációja kevesebb volt, mint a C_{max} 1%-a.

Palonozetron

Hat egészséges alanynál [¹⁴C]-palonozetron 0,75 mg-os egyszeri orális dózisának alkalmazását követően az össz-radioaktivitás körülbelül 85–93%-a választódott ki a vizelettel, és 5–8%-a a széklettel. A vizelettel változatlan formában kiválasztódott palonozetron-mennyiség a beadott dózis körülbelül 40%-át tette ki. Egészséges önkénteseknél 0,5 mg-os palonozetron kapszula alkalmazása után a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 37 ± 12 óra (átlag \pm SD), rákos betegeknél pedig 48 ± 19 óra volt. Intravénás palonozetron körülbelül 0,75 mg-os egyszeri adagjának beadása után a palonozetron szisztémás clearance-e egészséges alanyoknál 160 ± 35 ml/óra/kg (átlag \pm SD), renális clearance-e pedig $66,5 \pm 18,2$ ml/óra/kg volt.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Netupitant

A netupitant maximális koncentrációja és a teljes netupitant-expozíció enyhe (n = 8), közepes fokú (n = 8) és súlyos fokú (n = 2) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok esetében emelkedett volt az azonos jellemzőkkel rendelkező egészséges egyénekhez képest, bár kifejezett egyéni változékonyság volt tapasztalható a beszűkült májműködésű és az egészséges vizsgálati alanyoknál egyaránt. A netupitant-expozíció (C_{max} , AUC_{0-t} és $AUC_{0-\infty}$) az azonos jellemzőkkel rendelkező egészséges egyénekhez képest sorrendben 11%-kal, 28%-kal és 19%-kal volt magasabb enyhe fokú, illetve 70%-kal, 88%-kal és 143%-kal volt magasabb közepes fokú májkárosodásban szenvedő egyéneknél. Ebből következően enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre (Child-Pugh pontszám ≥ 9) vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

Palonozetron

Egészséges egyénekhez viszonyítva a májkárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron szisztémás clearance-ét. Bár súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a palonozetron terminális eliminációs felezési ideje hosszabb, és átlagos szisztémás expozíciója fokozottabb, ez nem indokolja a dózis csökkentését.

Vesekárosodás

Netupitant

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek konkrét vizsgálatokat a netupitant értékelésére. Az ADME-vizsgálatban a netupitanttal rokon anyagoknak kevesebb mint 5%-a választódott ki a vizelettel, és a netupitant-adag kevesebb mint 1%-a ürült változatlan formában a vizelettel, ezért egyszeri adag beadása után a netupitant, illetve metabolitjainak bármiféle akkumulációja

elhanyagolhatóan tekinthető. Továbbá a populációs farmakokinetikai vizsgálat nem mutatott összefüggést a netupitant farmakokinetikai paramétereit és a veseműködési zavar markerei között.

Palonozetron

Az enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonozetron farmakokinetikai paramétereit. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel az intravénásan adott palonozetron esetében körülbelül 28%-kal nőtt meg a teljes szisztémás expozíció egészséges egyénekhez képest. Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban a csökkent kreatinin-clearance-ű (CL_{CR}) betegeknel a palonozetron clearance-e is csökkent volt, de ez a csökkenés nem eredményezi a palonozetron-expozíció jelentős módosulását.

Ezért az Akynzeo vesekárosodásban szenvedő betegeknel az adagolás módosítása nélkül alkalmazható.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknel sem a netupitantot, sem a palonozetront nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Palonozetron

Nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint – csak nagyon magas koncentrációk mellett – előfordulhat, hogy a palonozetron blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát. Patkányokkal, ismételt orális adagok egy hónapon át történő alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálat során a palonozetron alkalmazása a herecsatornacsák degenerációjával járt. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében. Állatkísérletekből csak kevés adat áll rendelkezésre a placentán való átjutással kapcsolatban (lásd 4.6 pont). A palonozetron nem mutagén hatású. Palonozetron nagy adagjai (mindegyik adag a humán terápiás expozíció legalább 15-szörösét eredményezi) két éven át naponta alkalmazva patkányokban növelte a májtumor, az endokrin tumorok (a pajzsmirigyben, a hypophysisben, a hasnyálmirigyben, a mellékvesevelőben) és a bőrrák előfordulási arányát, egerek esetében azonban nem. A kiváltó mechanizmusok még nem teljesen ismertek, de mivel az alkalmazott dózisok magasak voltak, és a gyógyszer emberben csak egyszeri alkalmazásra szolgál, ezek az adatok a klinikai alkalmazás szempontjából nem tekinthetők relevánsnak.

Netupitant és netupitant palonozetronnal kombinálva

A nem-klinikai – biztonságossági farmakológiai, valamint egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. Patkányoknál és kutyáknál a netupitant ismételt alkalmazása után foszfolipidózist (habos makrofágokat) figyeltek meg. A felépülési időszak leteltével ezek a hatások reverzibilisnek vagy részben reverzibilisnek bizonyultak. Nem ismert, hogy ezeknek az eredményeknek milyen jelentőségük van az emberre nézve.

Nem-klinikai vizsgálatok eredményei szerint – csak nagyon magas koncentrációk mellett – előfordulhat, hogy a netupitant és metabolitjai, valamint a netupitant és palonozetron kombinációja blokkolja a kamrai depolarizációban és repolarizációban szerepet játszó ioncsatornákat, és meghosszabbítja az akciós potenciál tartamát. A netupitanttal végzett reprodukciós állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás, az ellés, illetve a postnatalis fejlődés tekintetében. Nyulaknál netupitant napi 10 mg/kg-os és ennél nagyobb adagjainak az organogenezis időszakában, naponta történő alkalmazását követően a magzati végtagok és mancsok rendellenes állásának, valamint a fuzionált sternum szegmentumok és a járulékos tüdőlebeny-agenesis fokozottabb előfordulási gyakoriságát figyeltek meg. Nem ismert, hogy ezeknek az eredményeknek milyen

jelentőségük van az emberre nézve. Egy nyulaknál végzett dóziskereső próbavizsgálat során a napi 30 mg/kg-os dózissal kezelt csoportban szájpadahasadékok, microphthalmiát és aphakiát figyeltek meg négy, egy alomból származó foetus esetében. A netupitanttal végzett állatkísérletekből nem állnak rendelkezésre adatok a placentán történő átjutásra és a laktációra vonatkozóan. A netupitant nem mutagén hatású.

Fosznetupitant

Patkányoknál a fosznetupitant napi intravénás alkalmazása (a netupitant humán AUC értékének 3-szorosánál az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) az organogenesis időszakában a pubis csontosodásának késleltetéséhez vezetett. Legfeljebb 13 mg/kg fosznetupitant napi alkalmazása mellett (a netupitant humán AUC értékének 2-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) patkányoknál nem volt megfigyelhető embryofoetális fejlődésre kifejtett hatás. A vemhes patkányoknál kialakuló korlátozott szisztémás fosznetupitant-expozíció miatt nem lehet AUC-alapú összehasonlítást végezni a patkányoknál és az embereknél kialakuló fosznetupitant-expozíció között. Nyulaknál a reszorpció fokozódása volt megfigyelhető a fosznetupitant legalább 6 mg/kg/nap adagban történő napi intravénás alkalmazása mellett (a fosznetupitant humán AUC értékének 9-szeresénél és a netupitant humán AUC értékének 0,4-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) az organogenesis időszakában. Nyulaknál 3 mg/kg/nap dózis mellett nem volt megfigyelhető semmilyen hatás (a fosznetupitant humán AUC értékének 5,4-szeresénél és a netupitant humán AUC értékének 0,4-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett). Patkányoknál 39 mg/kg fosznetupitant napi intravénás alkalmazása (a netupitant humán AUC értékének 3-szorosánál az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) az organogenesis időszakától a laktáció időszakáig csökkent testtömeget eredményezett az utódoknál a születéstől kezdve a maturáció időszakáig, továbbá késleltetett fizikai fejlődést (pinna leválása, szem megnyitása, preputialis elválasztás). Ezeket a hatásokat anyai toxicitással hozták összefüggésbe (csökkent testtömeg-gyarapodás és élelemfogyasztás). 13 mg/kg/nap adagoknál (a netupitant humán AUC értékének 2-szeresénél az egyes kemoterápiás ciklusok esetében adandó ajánlott egyszeri dózis mellett) nem alakult ki hatás az utódoknál és az anyaállatoknál sem.

Fosznetupitant-palozetron kombináció

Intravénás és intraarteriális alkalmazás nyulaknál: a klinikai jelek tekintetében nagyon csekély vagy enyhe erythema volt megfigyelhető. Mikroszkópos vizsgálatnál nem volt megfigyelhető változás. Paravénás alkalmazás (nem szándékos klinikai útvonal / helytelen alkalmazás) nyulaknál: a klinikai jelek tekintetében nagyon csekély vagy enyhe erythema és nagyon csekély oedema volt megfigyelhető. A mikroszkópos vizsgálatok (enyhe vagy közepes fokú) krónikus gyulladásról, az irha (minimális vagy enyhe) epidermalis hyperplasiájáról számoltak be.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Dinátrium-edetát (E386)
Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)
Sósav (E507) (1 M a pH beállításához)
Víz

6.2 Inkompatibilitások

Az Akynzeo oldatos infúzióhoz való koncentrátum nem kompatibilis semmilyen bivalens kationokat (pl. Ca^{2+} , Mg^{2+}) tartalmazó oldattal, mint például a Hartman-féle oldat vagy a Ringer-laktát oldat.

Az Akynzeo oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tilos más intravénás anyagokkal, adalékanyagokkal vagy gyógyszerekkel egyidejűleg infundálni vagy ezekkel összekeverni, kivéve, ha igazolták a kompatibilitást. Ha ugyanazt az infúziós szerelést több különböző gyógyszer egymás utáni infundálására használják az Akynzeo infundálása előtt és után a szerelést át kell öblíteni 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A hígított oldat legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Hígítás után az oldat kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitásának igazolt időtartama 24 óra 25 °C-on tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üvegből készült, egy adagos 20 ml-es injekciós üvegek 20 mm-es gumidugóval és 20 mm-es alumínium zárólemezzel.

Egy injekciós üveget tartalmazó csomag.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Akynzeo-t hígítani kell alkalmazás előtt.

Az Akynzeo előkészítése

1. lépés	Aszeptikus körülmények között készítsen elő egy 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üveget vagy tasakot.
2. lépés	Aszeptikus körülmények között szívja fel a koncentrátum teljes mennyiségét az AKYNZEO injekciós üvegből, és fecskendezze be a 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üvegbe vagy tasakba 50 ml teljes térfogat eléréséhez.
3. lépés	Alkalmazás előtt ellenőrizze szemrevételezéssel, hogy nincsenek-e részecskék vagy elszíneződés a végleges, hígított oldatban. Ha részecskék és/vagy elszíneződés figyelhető meg, dobja ki az injekciós üveget vagy tasakot.

Az Akynzeo-t tilos olyan oldatokkal hígítani vagy keverni, amelyek esetében nem határozták meg a fizikai és kémiai kompatibilitást (lásd 6.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula
netupitant/palonozetron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg netupitantot és 0,5 mg palonozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt és szorbitot (E420) is tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula
4×1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/001 1 db kemény kapszula
EU/1/15/1001/002 4×1 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

akynzeo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula
netupitant/palonozetron

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Helsinn

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
fosznetupitant /palonozetron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

197,5 mg netupitantnak megfelelő, 235 mg fosznetupitantot (klorid-hidroklorid formájában) és
0,25 mg palonozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás és hígítás után 1 ml oldat 3,95 mg netupitantnak megfelelő 4,7 mg fosznetupitantot és
0,005 mg palonozetront tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, nátrium-edetátot, nátrium-hidroxidot és sósavat is tartalmaz
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás utáni intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.
Feloldás és hígítás után: 24 óra 25°C alatti hőmérsékleten.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
fosznetupitant/palozetron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

197,5 mg netupitantnak megfelelő, 235 mg fosznetupitantot (klorid-hidroklorid formájában) és 0,25 mg palozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás és hígítás után 1 ml oldat 3,95 mg netupitantnak megfelelő 4,7 mg fosznetupitantot és 0,005 mg palozetront tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, dinátrium-edetátot, nátrium-hidroxidot és sósavat is tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás utáni intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.
Feloldás és hígítás után: 24 óra 25°C alatti hőmérsékleten.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
fosznetupitant /palonozetron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

197,5 mg netupitantnak megfelelő, 235 mg fosznetupitantot (klorid-hidroklorid formájában) és 0,25 mg palonozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként. Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum 9,87 mg netupitantnak megfelelő 11,75 mg fosznetupitantot, valamint 0,0125 mg palonozetront tartalmaz milliliterenként.

Hígítás után 1 ml oldat 3,95 mg netupitantnak megfelelő 4,7 mg fosznetupitantot és 0,005 mg palonozetront tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, dinátrium-edetátot, nátrium-hidroxidot, sósavat és vizet is tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás utáni intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.

Hígítás után: 24 óra 25°C alatti hőmérsékleten.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
fosznetupitant/palozetron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

197,5 mg netupitantnak megfelelő, 235 mg fosznetupitantot (klorid-hidroklorid formájában) és 0,25 mg palozetront (hidroklorid formájában) tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként. Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum 9,87 mg netupitantnak megfelelő 11,75 mg fosznetupitantot, valamint 0,0125 mg palozetront tartalmaz milliliterenként.

Hígítás után 1 ml oldat 3,95 mg netupitantnak megfelelő 4,7 mg fosznetupitantot és 0,005 mg palozetront tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, dinátrium-edetátot, nátrium-hidroxidot, sósavat és vizet is tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás utáni intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.

Hígítás után: 24 óra 25°C alatti hőmérsékleten.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1001/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kemény kapszula netupitant/palozetron

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Akynzeo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Akynzeo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Akynzeo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo?

Az Akynzeo két gyógyszert („hatóanyagot”) tartalmaz, melyek neve:

- netupitant
- palozetron.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Akynzeo?

Az Akynzeo daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél, a daganatellenes, úgynevezett „kemoterápiás” kezelés során fellépő hányinger, illetve hányás megelőzésére alkalmazható.

Hogyan hat az Akynzeo?

A kemoterápiás gyógyszerek úgynevezett szerotonint és P-anyagot tudnak felszabadítani a szervezetben. Ez serkenti az agy hányásért felelős központját, amely a hányingert, illetve a hányást okozza. Az Akynzeo-ban megtalálható gyógyszerek az idegrendszer azon receptoraihoz kötődnek, amelyeken keresztül a szerotonin és a P-anyag hat: a netupitant (NK₁-receptor gátló) gátolja a P-anyag receptorait, a palozetron (5-HT₃-receptor gátló) pedig a szerotonin bizonyos receptorait. A P-anyag és a szerotonin hatásainak ily módon történő gátlásával a gyógyszerek megakadályozzák a hányásért felelős agyi központ serkentését, és az ennek következtében fellépő hányinger jelentkezését.

2. Tudnivalók az Akynzeo szedése előtt

Ne szedje az Akynzeo-t:

- ha allergiás a netupitantra vagy a palozetronra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos ebben, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- ha terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Akynzeo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha májbetegsége van;
- ha akut bélelzáródásban szenved, vagy kórelőzményében székrekedés szerepel;
- ha Önnél vagy egyik közeli rokonánál egy szívprobléma, úgynevezett „QT-idő megnyúlás” fordult elő;
- ha bármilyen egyéb szívbetegsége van;
- ha megállapították, hogy felborult bizonyos ásványi anyagok, például a kálium és a magnézium egyensúlya a vérben, és ezt nem orvosolták.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor az Akynzeo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

Az Akynzeo-t gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

Egyéb gyógyszerek és az Akynzeo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló, úgynevezett SSRI (szelektív szerotonin-visszavétel-gátló) gyógyszerek, mint például a fluoxetin, paroxetin, szertralin, fluvoxamin, citalopram vagy eszitalopram;
- depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló, úgynevezett SNRI (szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátló) gyógyszerek, például venlafaxin vagy duloxetin.

Abban az esetben is szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert kezelőorvosa szükségesnek ítélheti ezen egyéb gyógyszerek adagjának módosítását:

- gyógyszerek, melyek szívritmuszavart okozhatnak, például amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, haloperidol, klórpromazin, kvetiapin, tioridazin vagy domperidon;
- szűk terápiás tartománnyal rendelkező, elsődlegesen a CYP3A4 enzim által metabolizált gyógyszerek, mint például a ciklosporin, a takrolimusz, a szirolimusz, az everolimusz, az alfentanil, a diergotamin, az ergotamin, a fentanil vagy a kinidin;
- bizonyos kemoterápiás gyógyszerek – például docetaxel vagy etopozid;
- eritromicin - bakteriális fertőzések kezelésre szolgál;
- midazolám – szorongás kezelésére használt nyugtató;
- dexametazon – hányinger és hányás kezelésére alkalmazható;
- ketokonazol – Cushing-szindróma kezelésére szolgál;
- rifampicin – tuberkulózis (gümőkór, TBC) és más fertőzések kezelésére szolgál.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), az Akynzeo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne szedje az Akynzeo-t, ha Ön terhes vagy fogamzóképes nő, aki nem alkalmaz fogamzásgátlást.

Ha Akynzeo-t szed, ne szoptasson. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Akynzeo szedése után szédülés vagy fáradtság léphet fel. Amennyiben ilyet tapasztal, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet.

Az Akynzeo szacharózt, szorbitot (E420) és nátriumot tartalmaz, valamint nyomokban szóját tartalmazhat.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

A gyógyszer 7 mg szorbitot (E420) tartalmaz kemény kapszulánként.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Nyomokban lecitint tartalmazhat, ami szójából származik. Ne alkalmazza a készítményt, amennyiben földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

3. Hogyan kell szedni az Akynzeo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szedni?

- A készítmény ajánlott adagja egy kapszula (300 mg netupitantot és 0,5 mg palonozetront tartalmaz kapszulánként).
- A kapszulát körülbelül 1 órával a kemoterápiás ciklus megkezdése előtt vegye be.
- Az Akynzeo bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

Az Akynzeo-t kemoterápia előtt kell bevenni a hányás és hányinger kialakulásának megelőzésére. A kemoterápia utáni napokban ne szedje az Akynzeo-t, kivéve, ha újabb kemoterápiás ciklust fog kapni.

Ha az előírtnál több Akynzeo-t vett be

A szokásos adag 1 kapszula. Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál többet vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát. A túladagolás tünetei többek között a következők lehetnek: fejfájás, szédülés, székrekedés, szorongás, szívdobogásérzés, eufóriás hangulat és lábfájdalom.

Ha elfelejtette bevenni az Akynzeo-t

Ha úgy gondolja, hogy elfelejtette bevenni az adagját, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja az Akynzeo szedését

Az Akynzeo-t azért szedi, hogy megelőzze a hányinger és hányás jelentkezését, amikor Ön kemoterápiát kap. Ha nem szeretné szedni az Akynzeo-t, beszélje meg kezelőorvosával. Ha úgy dönt, hogy nem szedi az Akynzeo-t (vagy más hasonló gyógyszert), a kemoterápia valószínűleg hányingert vagy hányást fog okozni Önnél.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Hagyja abba az Akynzeo szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Nagyon ritka: 10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- súlyos allergiás reakció – tünetei közé tartozik a csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés, légzési vagy nyelési nehézség, a száj, arc, ajkak, nyelv vagy a torok duzzanata és olykor a vérnyomásesés.

Egyéb mellékhatások

Szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Gyakori: (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- fejfájás;
- székrekedés;
- fáradtság.

Nem gyakori: (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hajhullás;
- energiahiány (gyengeség);
- csökkent étvágy;
- magas vérnyomás;
- kiemelkedő, viszkető kiütések a bőrön (csalánkiütés);
- szívizombetegség (kardiomiopátia);
- forgó jellegű szédülés (vertigo), szédülés vagy álmatlanság (inszomnia);
- hasi problémák, például kellemetlen érzés a hasban, puffadás érzése, valamint hányinger, fájdalom, emésztési zavar, csuklás, bélgázképződés vagy hasmenés;
- bizonyos enzimek, köztük az alkalikus foszfatáz és a májtranszaminázok magas vérszintje (vérvizsgálattal mutathatók ki);
- a kreatinin – a veseműködést jelző anyag – magas szintje (vérvizsgálattal mutatható ki)
- EKG (elektrokardiogram) vizsgálattal tapasztalt eltérések (úgynevezett „QT- és PR-idő megnyúlás”, ingervezetési zavar, „tahikardia” és „első fokú atrioventrikuláris blokk”);
- a fertőzések leküzdésében szerepet játszó egyik fehérvérsejt-típus, az úgynevezett „neutrofil” sejtek alacsony száma (vérvizsgálatokkal mutatható ki);
- fehérvérsejtek magas száma (vérvizsgálattal mutatható ki).

Ritka: (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hátfájás, ízületi fájdalom;
- melegség érzése, az arc vagy egyéb bőrterületek kipirulása (hőhullám érzése);
- viszkető bőrkiütés;
- álmoság érzése;
- alvászavarok;
- fülzúgás;
- hányás;
- alacsony vérnyomás;
- mellkasi fájdalom (nem szív eredetű);
- zsibbadás, homályos látás;
- hirtelen idegösszeroppanás, hangulatváltozás;
- fertőzés és gyulladás a húgyhólyagban (cisztitisz);
- aranyér;

- kötőhártya-gyulladás (a szemgyulladás egyik típusa);
- a kálium alacsony szintje (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a szívritmus megváltozása (vagy szívritmuszavar);
- szívbillentyű betegség (a kéthegyű billentyű elégtelensége)
- bevont nyelv, nyelési nehézség, szájszárazság, bőfödés, szokatlan íz érzése a gyógyszer bevétele után;
- a szívizom csökkent vérellátása (miokardiális iszkémia);
- a kreatin-foszfokináz vagy kreatin-foszfokináz MB magas szintje – ami a szívizom vérellátásának hirtelen csökkenését jelzi (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a troponin magas szintje – ami a szívizomzat működészavarát jelzi (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a máj működészavarát jelző festékanyag, a bilirubin magas szintje (vérvizsálatokkal mutatható ki);
- a mioglobín magas szintje – ami izomsérülést jelez (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a vérkarbamid magas szintje – ami veseműködési zavart jelez (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a betegségek leküzdésében szerepet játszó „limfocita” típusú fehérvérsejtek magas száma (vérvizsgálattal mutatható ki);
- fehérvérsejtek alacsony száma (vérvizsgálattal mutatható ki);
- EKG- (elektrokardiogram-) eltérések (úgynevezett „ST-szakasz depresszió”, „rendellenes ST-T szakasz”, „jobb/bal szárblokk” és „másodfokú atrioventrikuláris blokk”).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Akynzeo-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Akynzeo?

- A készítmény hatóanyagai a palonozetron és a netupitant. Három tablettát (300 mg netupitant) és egy lágy kapszulát (0,5 mg palonozetronnak megfelelő palonozetron-hidroklorid) tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz (E460), szacharóz laurinsav-észterek, povidon K-30, kroszkarmellóz-nátrium, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, nátrium-sztearil-fumarát, magnézium-sztearát, glicerin-monokaprilokaproát (I-es típusú), glicerin, poligliceril-oleát, tisztított víz, butil-hidroxianizol (E320), zselatin, szorbit (E420), 1,4 szorbitán, titán-dioxid (E171), sellak máz (részben észterezett), sárga, vörös és fekete vas-oxid (E1172), propilén-glikol (E1520).

A gyógyszer szacharózt, szorbitot (E420), nátriumot tartalmaz, és szóját tartalmazhat – további információkért lásd a 2. pontot.

Milyen az Akynzeo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A kemény kapszulák átlátszatlanok, fehér kapszulatesttel és karamell színű kapszulasapkával rendelkeznek, a kapszulatesten nyomtatott „HE1” felirattal. Kiszерelés: 1 darab kapszula alumínium buborékcsomagolásban vagy 4 db kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buborékcsomagolás. Nem feltétlenül mindegyik kiszерelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Akynzeo 235 mg/0,25 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz fosznetupitant/palozetron

Mielőtt kapná ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Akynzeo beadása előtt
3. Hogyan kell beadni az Akynzeo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Akynzeo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo?

Az Akynzeo két gyógyszert („hatóanyagot”) tartalmaz, melyek neve:

- fosznetupitant
- palozetron.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Akynzeo?

Az Akynzeo daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél, a daganatellenes, úgynevezett „kemoterápiás” kezelés során fellépő hányinger, illetve hányás megelőzésére alkalmazható.

Hogyan hat az Akynzeo?

A kemoterápiás gyógyszerek úgynevezett szerotonin és P-anyagot tudnak felszabadítani a szervezetben. Ez serkenti az agy hányásért felelős központját, amely a hányingert, illetve a hányást okozza. Az Akynzeo-ban megtalálható gyógyszerek az idegrendszer azon receptoraihoz kötődnek, amelyeken keresztül a szerotonin és a P-anyag hat: a fosznetupitant, amely a szervezetben átalakul netupitanttá (NK₁-receptor gátló), mely gátolja a P-anyag receptorait, a palozetron (5-HT₃-receptor gátló) pedig a szerotonin bizonyos receptorait. A P-anyag és a szerotonin hatásainak így módon történő gátlásával a gyógyszerek megakadályozzák a hányásért felelős agyi központ serkentését, és az ennek következtében fellépő hányinger jelentkezését.

2. Tudnivalók az Akynzeo beadása előtt

Nem kaphat Akynzeo-t:

- ha allergiás a fosznetupitantra, netupitantra vagy a palozetronra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos ebben, akkor a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- ha terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Akynzeo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha májbetegsége van;
- ha akut bélelzáródásban szenved, vagy kórelőzményében székrekedés szerepel;
- ha Önnél vagy egyik közeli rokonánál egy szívprobléma, úgynevezett „QT-idő-megnyúlás” fordult elő;
- ha bármilyen egyéb szívbetegsége van;
- ha megállapították, hogy felborult bizonyos ásványi anyagok, például a kálium és a magnézium egyensúlya a vérben, és ezt nem orvosolták.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor az Akynzeo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

Az Akynzeo-t gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem kaphatják.

Egyéb gyógyszerek és az Akynzeo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló, úgynevezett SSRI (szelektív szerotonin-visszavétel-gátló) gyógyszerek, mint például a fluoxetin, paroxetin, szertralín, fluvoxamin, citaloprárn vagy eszitaloprárn;
- depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló, úgynevezett SNRI (szerotonin-noradrenalin visszavételgátló) gyógyszerek, például venlafaxin vagy duloxetin.

Abban az esetben is szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert kezelőorvosa szükségesnek ítélheti ezen egyéb gyógyszerek adagjának módosítását:

- gyógyszerek, melyek szívritmuszavart okozhatnak, például amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, haloperidol, klórpromazin, kvetiapin, tioridazin vagy domperidon;
- szűk terápiás tartománnyal rendelkező, elsődlegesen a CYP3A4 enzim által metabolizált gyógyszerek, mint például a ciklosporin, a takrolimusz, a szirolimusz, az everolimusz, az alfentanil, a diergotamin, az ergotamin, a fentanil vagy a kinidin;
- bizonyos kemoterápiás gyógyszerek – például docetaxel vagy etopozid;
- eritromicin - bakteriális fertőzések kezelésre szolgál;
- midazolám – szorongás kezelésére használt nyugtató;
- dexametazon – hányinger és hányás kezelésére alkalmazható;
- ketokonazol – Cushing-szindróma kezelésére szolgál;
- rifampicin – tuberkulózis (gümőkór, TBC) és más fertőzések kezelésére szolgál.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), az Akynzeo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem kaphat Akynzeo-t, ha Ön terhes vagy fogamzóképes nő, aki nem alkalmaz fogamzásgátlást.

Ha Akynzeo-t kap, ne szoptasson. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Akynzeo beadása után szédülés vagy fáradtság léphet fel. Amennyiben ilyet tapasztal, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet.

Az Akynzeo nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 24,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,24%-ának felnőtteknél.

Ha a feloldás és hígítás 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a végső oldat körülbelül 202 mg nátriumot tartalmaz adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 10,1%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az Akynzeo-t?

Az Akynzeo ajánlott adagja egy injekciós üveg (235 mg fosznetupitantot és 0,25 mg palonozetront tartalmaz injekciós üvegenként) a kemoterápiás kezelése 1. napján.

- A port alkalmazás előtt oldják fel és hígítják.
- Az Akynzeo-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.
- Az Akynzeo-t cseppinfúzió formájában vénába (tehát intravénás infúzióban) adják be körülbelül 30 perccel a kemoterápiás kezelés elkezdése előtt.

Kezelőorvosa arra fogja Önt kérni, hogy vegyen be más gyógyszereket, egy kortikoszteroidot (például dexametazont) is ideértve, a hányás és hányinger kialakulásának megelőzésére. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyják Önnél az Akynzeo adását

Az Akynzeo-t azért kapja, hogy megelőzze a hányinger és hányás jelentkezését, amikor Ön kemoterápiát kap. Ha nem szeretné kapni az Akynzeo-t, beszélje meg kezelőorvosával. Ha úgy dönt, hogy nem kéri az Akynzeo-t (vagy más hasonló gyógyszert), a kemoterápia valószínűleg hányingert vagy hányást fog okozni Önnél.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Az Akynzeo adását abba kell hagyni, és azonnal értesíteni kell kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- súlyos allergiás reakció – tünetei közé tartozik a csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés, légzési vagy nyelési nehézség, a száj, arc, ajkak, nyelv vagy a torok duzzanata és olykor a vérnyomásesés.

Egyéb mellékhatások

Szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- fejfájás;

- székrekedés;
- fáradtság.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hajhullás;
- energiahiány (gyengeség);
- csökkent étvágy;
- magas vérnyomás;
- kiemelkedő, viszkető kiütések a bőrön (csalánkiütés);
- szívizombetegség (kardiomiopátia);
- forgó jellegű szédülés (vertigo), szédülés vagy álmatlanság (inszomnia);
- hasi problémák, például kellemetlen érzés a hasban, puffadás érzése, valamint hányinger, fájdalom, emésztési zavar, csuklás, bélgázképződés vagy hasmenés;
- bizonyos enzimek, köztük a vér alkalikus foszfatáz és májtranszaminázok magas szintje (vérvizsgálattal mutathatók ki);
- a kreatinin – a veseműködést jelző anyag – magas szintje (vérvizsgálattal mutatható ki)
- EKG (elektrokardiogram) vizsgálattal tapasztalt eltérések (úgynevezett „QT- és PR-idő megnyúlás”, ingervezetési zavar, „tahikardia” és „első fokú atrioventrikuláris blokk”);
- a fertőzések leküzdésében szerepet játszó egyik fehérvérsejt-típus, az úgynevezett „neutrofil” sejtek alacsony száma (vérvizsgálattal mutatható ki);
- fehérvérsejtek magas száma (vérvizsgálattal mutatható ki).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hátfájás, ízületi fájdalom;
- melegség érzése, az arc vagy egyéb bőrterületek kipirulása (hőhullám érzése);
- viszkető bőrkiütés;
- álmoság érzése;
- alvászavarok;
- fülzúgás;
- hányás;
- alacsony vérnyomás;
- mellkasi fájdalom (nem szív eredetű);
- zsibbadás, homályos látás;
- hirtelen idegösszeroppanás, hangulatváltozás;
- fertőzés és gyulladás a húgyhólyagban (cisztitisz);
- aranyér;
- kötőhártya-gyulladás (a szemgyulladás egyik típusa);
- a kálium alacsony szintje (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a szívritmus megváltozása (vagy szívritmuszavar);
- szívbillentyű betegség (a kéthegyű billentyű elégtelensége)
- bevont nyelv, nyelési nehézség, szájszárazság, bőfögés, szokatlan íz érzése a gyógyszer bevétele után;
- a szívizom csökkent vérellátása (miokardiális iszkémia);
- a kreatin-foszfokináz vagy kreatin-foszfokináz MB magas szintje – ami a szívizom vérellátásának hirtelen csökkenését jelzi (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a troponin magas szintje – ami a szívizomzat működészavarát jelzi (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a máj működészavarát jelző festékanyag, a bilirubin magas szintje (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a miogloblin magas szintje – ami izomsérülést jelez (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a vérkarbamid magas szintje – ami veseműködési zavart jelez (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a betegségek leküzdésében szerepet játszó „limfocita” típusú fehérvérsejtek magas száma (vérvizsgálattal mutatható ki);
- fehérvérsejtek alacsony száma (vérvizsgálattal mutatható ki);

- EKG- (elektrokardiogram-) eltérések (úgynevezett „ST-szakasz depresszió”, „rendellenes ST-T szakasz”, „jobb/bal szárblokk” és „másodfokú atrioventrikuláris blokk”).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Akynzeo-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- A feloldás és az infúzió elindítása között eltelt idő nem haladhatja meg a 24 órát. A feloldás után az oldatot, illetve a végleges, hígított oldatot 25°C alatt kell tárolni.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Akynzeo?

- A készítmény hatóanyagai a fosznetupitant és a palonozetron. 235 mg fosznetupitantot és 0,25 mg palonozetront tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a mannit, a dinátrium-edetát (E386), a nátrium-hidroxid (E524), a hígított sósav (E507) (a pH beállításához).

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz, a további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen az Akynzeo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Akynzeo por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz steril, fehér-törtfehér, liofilizált por, I-es típusú üvegből készült, szilikonos klórbutil gumidugóval és alumíniumkupakkal ellátott injekciós üvegebe csomagolva. Egy adagot tartalmaz injekciós üvegenként.

Egy injekciós üveget tartalmazó csomag.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az AKYNZEO 235 mg/0,25 mg feloldásával és hígításával kapcsolatos útmutató

Az Akynzeo elkészítése

1. lépés	Aszeptikus körülmények között fecskendezzen be az injekciós üvegbe 20 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót. Ügyeljen arra, hogy az oldószert ne sugárban, hanem az injekciós üveg fala mentén fecskendezze be az injekciós üvegbe, hogy elkerülje a habképződést. Körkörös mozdulatokkal óvatosan keverje meg az injekciós üveget 3 percen át. A por teljesen fel kell oldódjon mielőtt az oldatot felhígítaná az infúziós tasakban.
2. lépés	Aszeptikus körülmények között készítsen elő egy 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üveget vagy tasakot.
3. lépés	Az 1. lépés szerint végzett feloldás után azonnal el kell végezni a hígítást. Aszeptikus körülmények között szívja fel a rekonstituált oldat teljes mennyiségét az AKYNZEO-s injekciós üvegből és fecskendezze be a 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üvegbe vagy tasakba 50 ml teljes térfogat eléréséhez.
4. lépés	Óvatosan fordítsa fejjel lefelé az infúziós üveget vagy tasakot a teljes feloldódás eléréséig.
5. lépés	Alkalmazás előtt ellenőrizze szemrevételezéssel, hogy nincsenek-e részecskék vagy elszíneződés a végleges, hígított oldatban. Részecskék és/vagy elszíneződés észlelése esetén dobja ki az infúziós üveget vagy tasakot.

A feloldott és hígított végső oldat 24 órán át marad stabil 25 °C-on.

Beadás előtt a parenterális gyógyszereket szemrevételezéssel ellenőrizni kell részecskék és elszíneződés tekintetében, amikor csak az oldat és a tartály ezt lehetővé teszi.

A rekonstituált oldat külleme az oldószert küllemével azonos.

Dobjon ki minden megmaradt oldatot és hulladékanyagot. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ez a gyógyszer nem oldható fel és nem keverhető olyan oldatokkal, amelyek fizikai és kémiai kompatibilitását nem vizsgálták (lásd Alkalmazási előírás, 6.2 pont).

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz fosznetupitant/palozetron

Mielőtt kapná ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Akynzeo beadása előtt
3. Hogyan kell beadni az Akynzeo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Akynzeo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Akynzeo?

Az Akynzeo két gyógyszert („hatóanyagot”) tartalmaz, melyek neve:

- fosznetupitant
- palozetron.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Akynzeo?

Az Akynzeo daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél, a daganatellenes, úgynevezett „kemoterápiás” kezelés során fellépő hányinger, illetve hányás megelőzésére alkalmazható.

Hogyan hat az Akynzeo?

A kemoterápiás gyógyszerek úgynevezett szerotonin és P-anyagot tudnak felszabadítani a szervezetben. Ez serkenti az agy hányásért felelős központját, amely a hányingert, illetve a hányást okozza. Az Akynzeo-ban megtalálható gyógyszerek az idegrendszer azon receptoraihoz kötődnek, amelyeken keresztül a szerotonin és a P-anyag hat: a fosznetupitant, amely a szervezetben átalakul netupitanttá (NK₁-receptor gátló), mely gátolja a P-anyag receptorait, a palozetron (5-HT₃-receptor gátló) pedig a szerotonin bizonyos receptorait. A P-anyag és a szerotonin hatásainak így módon történő gátlásával a gyógyszerek megakadályozzák a hányásért felelős agyi központ serkentését, és az ennek következtében fellépő hányinger jelentkezését.

2. Tudnivalók az Akynzeo beadása előtt

Nem kaphat Akynzeo-t:

- ha allergiás a fosznetupitantra, netupitantra vagy a palozetronra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos ebben, akkor a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- ha terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Akynzeo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha májbetegsége van;
- ha akut bélelzáródásban szenved, vagy kórelőzményében székrekedés szerepel;
- ha Önnél vagy egyik közeli rokonánál egy szívprobléma, úgynevezett „QT-idő-megnyúlás” fordult elő;
- ha bármilyen egyéb szívbetegsége van;
- ha megállapították, hogy felborult bizonyos ásványi anyagok, például a kálium és a magnézium egyensúlya a vérben, és ezt nem orvosolták.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor az Akynzeo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

Az Akynzeo-t gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem kaphatják.

Egyéb gyógyszerek és az Akynzeo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló, úgynevezett SSRI (szelektív szerotonin-visszavétel-gátló) gyógyszerek, mint például a fluoxetin, paroxetin, szertralín, fluvoxamin, citaloprárn vagy eszitaloprárn;
- depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló, úgynevezett SNRI (szerotonin-noradrenalin visszavételgátló) gyógyszerek, például venlafaxin vagy duloxetin.

Abban az esetben is szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert kezelőorvosa szükségesnek ítélheti ezen egyéb gyógyszerek adagjának módosítását:

- gyógyszerek, melyek szívritmuszavart okozhatnak, például amiodaron, nikardipin, kinidin, moxifloxacin, haloperidol, klórpromazin, kvetiapin, tioridazin vagy domperidon;
- szűk terápiás tartománnyal rendelkező, elsődlegesen a CYP3A4 enzim által metabolizált gyógyszerek, mint például a ciklosporin, a takrolimusz, a szirolimusz, az everolimusz, az alfentanil, a diergotamin, az ergotamin, a fentanil vagy a kinidin;
- bizonyos kemoterápiás gyógyszerek – például docetaxel vagy etopozid;
- eritromicin - bakteriális fertőzések kezelésre szolgál;
- midazolám – szorongás kezelésére használt nyugtató;
- dexametazon – hányinger és hányás kezelésére alkalmazható;
- ketokonazol – Cushing-szindróma kezelésére szolgál;
- rifampicin – tuberkulózis (gümőkór, TBC) és más fertőzések kezelésére szolgál.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), az Akynzeo beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem kaphat Akynzeo-t, ha Ön terhes vagy fogamzóképes nő, aki nem alkalmaz fogamzásgátlást.

Ha Akynzeo-t kap, ne szoptasson. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Akynzeo beadása után szédülés vagy fáradtság léphet fel. Amennyiben ilyet tapasztal, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet.

Az Akynzeo nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 24,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,22%-ának felnőtteknél.

Ha a hígítás 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a végső oldat körülbelül 202 mg nátriumot tartalmaz adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 10,1%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az Akynzeo-t?

Az Akynzeo ajánlott adagja egy injekciós üveg (235 mg fosznetupitantot és 0,25 mg palonozetront tartalmaz injekciós üvegenként) a kemoterápiás kezelése 1. napján.

- A koncentrátumot alkalmazás előtt hígítják.
- Az Akynzeo-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.
- Az Akynzeo-t cseppinfúzió formájában vénába (tehát intravénás infúzióban) adják be körülbelül 30 perccel a kemoterápiás kezelés elkezdése előtt.

Kezelőorvosa arra fogja Önt kérni, hogy vegyen be más gyógyszereket, egy kortikoszteroidot (például dexametazont) is ideértve, a hányás és hányinger kialakulásának megelőzésére. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyják Önnél az Akynzeo adását

Az Akynzeo-t azért kapja, hogy megelőzze a hányinger és hányás jelentkezését, amikor Ön kemoterápiát kap. Ha nem szeretné kapni az Akynzeo-t, beszélje meg kezelőorvosával. Ha úgy dönt, hogy nem kéri az Akynzeo-t (vagy más hasonló gyógyszert), a kemoterápia valószínűleg hányingert vagy hányást fog okozni Önnél.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Az Akynzeo adását abba kell hagyni, és azonnal értesíteni kell kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- súlyos allergiás reakció – tünetei közé tartozik a csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés, légzési vagy nyelési nehézség, a száj, arc, ajkak, nyelv vagy a torok duzzanata és olykor a vérnyomásesés.

Egyéb mellékhatások

Szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- fejfájás;

- székrekedés;
- fáradtság.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hajhullás;
- energiahiány (gyengeség);
- csökkent étvágy;
- magas vérnyomás;
- kiemelkedő, viszkető kiütések a bőrön (csalánkiütés);
- szívizombetegség (kardiomiopátia);
- forgó jellegű szédülés (vertigo), szédülés vagy álmatlanság (inszomnia);
- hasi problémák, például kellemetlen érzés a hasban, puffadás érzése, valamint hányinger, fájdalom, emésztési zavar, csuklás, bélgázképződés vagy hasmenés;
- bizonyos enzimek, köztük a vér alkalikus foszfatáz és májtranszaminázok magas szintje (vérvizsgálattal mutathatók ki);
- a kreatinin – a veseműködést jelző anyag – magas szintje (vérvizsgálattal mutatható ki)
- EKG (elektrokardiogram) vizsgálattal tapasztalt eltérések (úgynevezett „QT- és PR-idő megnyúlás”, ingervezetési zavar, „tahikardia” és „első fokú atrioventrikuláris blokk”);
- a fertőzések leküzdésében szerepet játszó egyik fehérvérsejt-típus, az úgynevezett „neutrofil” sejtek alacsony száma (vérvizsgálattal mutatható ki);
- fehérvérsejtek magas száma (vérvizsgálattal mutatható ki).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hátfájás, ízületi fájdalom;
- melegség érzése, az arc vagy egyéb bőrterületek kipirulása (hőhullám érzése);
- viszkető bőrkiütés;
- álmoság érzése;
- alvászavarok;
- fülzúgás;
- hányás;
- alacsony vérnyomás;
- mellkasi fájdalom (nem szív eredetű);
- zsibbadás, homályos látás;
- hirtelen idegösszeroppanás, hangulatváltozás;
- fertőzés és gyulladás a húgyhólyagban (cisztitisz);
- aranyér;
- kötőhártya-gyulladás (a szemgyulladás egyik típusa);
- a kálium alacsony szintje (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a szívritmus megváltozása (vagy szívritmuszavar);
- szívbillentyű betegség (a kéthegyű billentyű elégtelensége)
- bevont nyelv, nyelési nehézség, szájszárazság, bőfödés, szokatlan íz érzése a gyógyszer bevétele után;
- a szívizom csökkent vérellátása (miokardiális iszkémia);
- a kreatin-foszfokináz vagy kreatin-foszfokináz MB magas szintje – ami a szívizom vérellátásának hirtelen csökkenését jelzi (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a troponin magas szintje – ami a szívizomzat működészavarát jelzi (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a máj működészavarát jelző festékanyag, a bilirubin magas szintje (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a miogloblin magas szintje – ami izomsérülést jelez (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a vérkarbamid magas szintje – ami veseműködési zavart jelez (vérvizsgálattal mutatható ki);
- a betegségek leküzdésében szerepet játszó „limfocita” típusú fehérvérsejtek magas száma (vérvizsgálattal mutatható ki);
- fehérvérsejtek alacsony száma (vérvizsgálattal mutatható ki);

- EKG- (elektrokardiogram-) eltérések (úgynevezett „ST-szakasz depresszió”, „rendellenes ST-T szakasz”, „jobb/bal szárblokk” és „másodfokú atrioventrikuláris blokk”).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Akynzeo-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- A hígítás és az infúzió elindítása között eltelt idő nem haladhatja meg a 24 órát. A hígított oldatot 25°C alatt kell tárolni.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Akynzeo?

- A készítmény hatóanyagai a fosznetupitant és a palonozetron. 235 mg fosznetupitantot és 0,25 mg palonozetront tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a mannit, a dinátrium-edetát (E386), a nátrium-hidroxid (E524), a hígított sósav (E507) (a pH beállításához) és víz.

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz, a további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen az Akynzeo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Akynzeo oldatos infúzióhoz való koncentrátum steril, tisztá, színtelen-halvány sárga színű oldat egy db egyadagos, 20 ml-es, I-es típusú üvegből készült, gumidugóval és alumíniumkupakkal ellátott injekciós üveget tartalmazó csomagban. Egy adagot tartalmaz injekciós üvegenként.

Egy injekciós üveget tartalmazó csomag.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

United Kingdom (Northern Ireland)
Chugai Pharma France
Tel: +33 1 79 36 36 18

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az AKYNZEO 235 mg/0,25 mg hígításával kapcsolatos útmutató

Az Akynzeo elkészítése

1. lépés	Aszeptikus körülmények között készítsen elő 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üveget vagy tasakot.
2. lépés	Aszeptikus körülmények között szívja fel a koncentrátum teljes mennyiségét az AKYNZEO-s injekciós üvegből, és fecskendezze be a 30 ml 5%-os glükóz injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós üvegbe vagy tasakba 50 ml teljes térfogat eléréséhez.
3. lépés	Alkalmazás előtt ellenőrizze szemrevételezéssel, hogy nincsenek-e részecskék vagy elszíneződés a végleges, hígított oldatban. Részecskék és/vagy elszíneződés észlelése esetén dobja ki az infúziós üveget vagy tasakot.

A hígított végső oldat 24 órán át marad stabil 25 °C-on.

Beadás előtt a parenterális gyógyszereket szemrevételezéssel ellenőrizni kell részecskék és elszíneződés tekintetében, amikor csak az oldat és a tartály ezt lehetővé teszi.

A hígított oldat külleme az oldószer küllemével azonos.

Dobjon ki minden megmaradt oldatot és hulladékanyagot. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ez a gyógyszer nem hígítható és nem keverhető olyan oldatokkal, amelyek fizikai és kémiai kompatibilitását nem vizsgálták (lásd Alkalmazási előírás, 6.2 pont).