

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 300 mg netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido, atitinkančio 0,5 mg palonosetrono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 7 mg sorbitolio (E420) ir 20 mg sacharozės. Joje taip pat gali būti iš sojos išgauto lecitino pėdsakų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Matinė, želatininė, „0“ dydžio (21,7 mm ilgio) kapsulė su baltos spalvos korpusu, ant kurio yra užrašas „HE1“, ir karamelės spalvos dangtelis. Kietoji kapsulė užpildyta trimis tabletėmis ir viena minkštąja kapsule.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Akynzeo skirtas suaugusiesiems:

- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai emetogeniška vėžio chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, profilaktikai;
- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Vieną 300 mg/0,5 mg kapsulę reikia išgerti likus maždaug vienai valandai iki kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžios.

Rekomenduojamą geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis (žr. 4.5 skyrių ir klinikinių tyrimų metu vartojamų vaistų schemą 5.1 skyriuje).

Ypatingos populiacijos

*Senyviems pacientams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Reikia atsargiai vartoti šį vaistinį preparatą vyresniems nei 75 metų pacientams, nes veikliųjų medžiagų pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir vartojimo patirties šioje populiacijoje nepakanka.

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba sunkus, dozės koreguoti nereikia. Netupitanto ekskrecija per inkstus yra nereikšminga. Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos

sutrikimas reikšmingo poveikio palonosetrono farmakokinetiniams rodikliams neturi. Į veną leidžiamo palonosetrono bendra sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 28 % pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Palonosetrono ir netupitanto farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama hemodializė, neištirta, duomenų apie netupitanto / palonosetrono kapsulių veiksmingumą ar saugumą šiems pacientams nėra. Todėl šiems pacientams reikia vengti vartoti šio vaistinio preparato.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (5-8 balai pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ( $\geq 9$  balai pagal *Child-Pugh* skalę), nepakanka. Kadangi pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, šio vaistinio preparato vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia netupitanto ekspozicija, šiems pacientams vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Vaikų populiacija*

Akynzeo kapsulių saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijai neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kietąją kapsulę reikia nuryti visą ir neatidaryti, nes joje yra 4 atskiri farmaciniai komponentai, kuriuos reikia vartoti vienu metu.

Kapsulę galima gerti valgant arba nevalgus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Vidurių užkietėjimas

Kadangi palonosetronas gali sulėtinti turinio slinkimą storojoje žarnoje, pacientus, kuriems buvo pasireiškęs vidurių užkietėjimas arba poūmio žarnų nepraeinamumo požymiai, po vaisto vartojimo reikia stebėti (žr. 4.8 skyrių).

#### Serotonino sindromas

Vartojant 5-HT<sub>3</sub> antagonistus vienus arba kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) ir serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI)), buvo pranešta apie serotonino sindromo atvejus. Patartina tinkamai stebėti, ar pacientams nepasireiškia į serotonino sindromą panašių simptomų (žr. 4.8 skyrių).

#### QT intervalo pailgėjimas

Buvo atliktas EKG tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki suaugę savanoriai vyrai ir moterys, vartojantys per burną 200 arba 600 mg netupitanto dozę kartu su atitinkamai, 0,5 arba 1,5 mg geriamojo palonosetrono doze. Tyrimas neparodė kliniškai reikšmingo poveikio EKG rodikliams: placebo ir prieš pradėdant gydymą koreguoto QTc intervalo didžiausias taškinis įvertis buvo 7,0 ms (vienpusė viršutinė 95 % pasikliautoji riba – 8,8 ms), stebimas praėjus 16 valandų po didesnių nei terapinių dozių (netupitanto 600 mg ir palonosetrono 1,5 mg) pavartojimo. Placebu ir prieš pradėdant gydymą

koreguoto QTc intervalo taškinio įverčio viršutinė 95 % pasikliautinoji riba pastoviai buvo 10 ms ribose visais laiko momentais per 2 paras po tiriamosios medžiagos pavartojimo.

Tačiau kadangi netupitanto / palonosetrono kapsulių sudėtyje yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistu, jį reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, arba pacientams, kurių QT intervalas yra pailgėjęs arba gali pailgėti. Tokios aplinkybės būna pacientams, kuriems patiems ar kurių kraujo giminaičiams anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas, kuriems pasireiškia elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmija, laidumo sutrikimai, taip pat pacientams, kurie vartoja vaistinius preparatus nuo aritmijos ar kitus vaistinius preparatus, skatinančius QT intervalo pailgėjimą ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Hipokalemiją ir hipomagnezemiją reikia koreguoti prieš vartojant vaistinį preparatą.

Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, nepakanka, todėl šį vaistinį preparatą jiems reikia skirti atsargiai.

Šį vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu per burną vartojantiems veikliąsias medžiagas, kurias metabolizuoja pirmiausia CYP3A4 ir kurių terapinė platumas yra siaura (žr. 4.5 skyrių).

#### Chemoterapiniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP3A4 substratai

Netupitantas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, galintis padidinti chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, pvz., docetakselio, ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių). Todėl pacientus reikia stebėti dėl padidėjusio chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, įskaitant irinotekaną, toksinio poveikio. Be to, netupitantas gali turėti įtakos chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie aktyvuojami metabolizmo metu dalyvaujant CYP3A4, veiksmingumui.

#### Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje šio vaistinio preparato kietojoje kapsulėje yra 7 mg sorbitolio (E420). Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (E 420) (ar fruktozės) ir su maistu vartojamo sorbitolio (E 420) (ar fruktozės) poveikį. Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis (E 420) gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį pasisavinimą.

Kiekvienoje šio vaistinio preparato kapsulėje taip pat yra 20 mg cukraus (sacharozės). Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharozės ir izomaltazės stygius.

Šio vaistinio preparato kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Jo sudėtyje taip pat gali būti iš sojos išgauto lecitino pėdsakų. Todėl reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas žemės riešutams arba sojai, nepasireiškia alerginės reakcijos požymių (žr. 4.8 skyrių).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Netupitanto / palonosetrono kapsules vartojant kartu su kitu CYP3A4 inhibitoriumi, netupitanto koncentracija plazmoje gali padidėti. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, skatinančiais CYP3A4 aktyvumą, netupitanto koncentracija plazmoje gali sumažėti ir dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas. Šis vaistinis preparatas gali padidinti kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentracijas plazmoje.

Iš žmogaus organizmo netupitantas daugiausiai šalinamas kepenyse vykstančio metabolizmo metu, dalyvaujant CYP3A4, bei nežymiai šalinamas per inkstus. Žmonėms vartojant 300 mg dozę, netupitantas yra CYP3A4 substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius. Palonosetronas iš organizmo šalinamas inkstų ekskrecijos ir metabolizmo būdu, dalyvaujant įvairiems CYP fermentams.

Palonosetroną daugiausiai metabolizuoja CYP2D6, šiek tiek CYP3A4 ir CYP1A2 izofermentai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas palonosetronas citochromo P450 izofermento aktyvumo neslopina ir nedidina.

#### Geriamojo netupitanto sąveika su geriamuoju palonosetronu

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono nepastebėta.

#### Sąveika su CYP3A4 substratais

##### *Deksametazonas*

Vienkartinė 300 mg netupitanto dozė, vartojama pagal schemą kartu su deksametazonu (20 mg 1-ąją dieną, paskui po 8 mg du kartus per parą nuo 2-osios dienos iki 4-osios dienos), reikšmingai padidino deksametazono ekspoziciją priklausomai nuo laiko ir dozės. Kartu vartojama 300 mg netupitanto dozė padidino deksametazono AUC<sub>0-24</sub> (1-ąją dieną), AUC<sub>24-36</sub> (2-ąją dieną) ir AUC<sub>84-108</sub> bei AUC<sub>84-∞</sub> (4-ąją dieną) 2,4 karto. Kartu su deksametazonu vartojamo netupitanto farmakokinetiniai duomenys nepakito.

Taigi, geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis (žr. 4.2 skyrių).

##### *Chemoterapiniai vaistiniai preparatai (docetakselis, etopozidas, ciklofosfamidas)*

Pavartojus kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis, docetakselio ir etopozido ekspozicija padidėjo atitinkamai 37 % ir 21 %. Pavartojus kartu su netupitantu, nuoseklus poveikio ciklofosfamidui nepastebėta.

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Netupitanto / palonosetrono kapsulės, vartojamos kartu su vienkartinę geriamąją 60 µg etinilestradiolio ir 300 µg levonorgestrelio doze, reikšmingo poveikio etinilestradiolio AUC nesukėlė, o levonorgestrelio AUC padidino 1,4 karto; klinikinis poveikis hormoninių kontraceptikų veiksmingumui yra mažai tikėtinas. Reikšmingų netupitanto ir palonosetrono farmakokinetikos pokyčių nepastebėta.

##### *Eritromicinas ir midazolamas*

Eritromicino ir midazolamo ekspozicija padidėjo atitinkamai maždaug 1,3 ir 2,4 karto, kiekvieną iš jų pavartojus kartu su netupitantu. Šis poveikis kliniškai nebuvo reikšmingas. Netupitanto farmakokinetiniams rodikliams kartu vartojamas midazolamas ar eritromicinas įtakos neturėjo. Reikia atsižvelgti į midazolamo arba kitų benzodiazepinų (alprazolamo, triazolamo), metabolizuojamų CYP3A4, padidėjusios koncentracijos plazmoje galimą poveikį, kai šios veikliosios medžiagos skiriamos kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis.

#### Serotoninerginiai vaistiniai preparatai (pvz., SSRI ir SNRI)

Vartojant 5-HT<sub>3</sub> antagonistus kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant SSRI, pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksaminą, citalopramą arba escitalopramą, ir SNRI, pvz., venlafaksiną arba duloksetiną), buvo pranešta apie serotonino sindromo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis Akynzeo farmakokinetikai

Netupitantą daugiausia metabolizuoja fermentas CYP3A4; todėl jo vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina arba skatina CYP3A4 aktyvumą, gali turėti įtakos netupitanto koncentracijai plazmoje. Taigi, reikia atidžiai apsvarstyti, ar galima jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) ir reikia vengti jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu). Taip pat šį vaistinių preparatų reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu per burną vartojantiems veikliąsias medžiagas, kurių terapinė platuma yra siaura ir kurias metabolizuoja pirmiausia CYP3A4, pvz., ciklosporiną, takrolimužą, sirolimužą, everolimužą, alfentanilį, diergotaminą, ergotaminą, fentanilį ir chinidiną.

## Ketokonazolo ir rifampicino poveikis

CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis padidino netupitanto AUC 1,8 karto ir  $C_{max}$  1,3 karto, palyginti su vien netupitanto / palonosetrono kapsulių vartojimu. Kartu vartojamas ketokonazolas palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturėjo. CYP3A4 induktoriaus rifampicino vartojimas kartu su vien Akynzeo sumažino netupitanto AUC 5,2 karto ir  $C_{max}$  2,6 karto. Kartu vartojamas rifampicinas palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturėjo. Taigi, reikia atidžiai apsvarstyti, ar galima jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) ir reikia vengti jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu).

## Papildoma sąveika

Mažai tikėtina, kad netupitanto / palonosetrono kapsulės sąveikautų su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra P-gp substratai. Netupitantas nėra P-gp substratas. Netupitantą vartojant 12 dienų trukmės digoksinu gydymo režimo 8-ąją dieną, digoksino farmakokinetikos pokyčių nepastebėta.

Mažai tikėtina, kad netupitantas ir jo metabolitai slopintų BCRP išmetimą iš ląstelių ir gliukuronizacijoje dalyvaujančią izofermentą UGT2B7, o jeigu tai ir įvyksta, klinikinė reikšmė yra nedidelė.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas slopina UGT2B7, tokio poveikio klinikinė reikšmė neiširta. Vartoti netupitantą kartu su geriamuoju šio fermento substratu (pvz., zidovudinu, valpro rūgštimi, morfinu) reikia atsargiai.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas slopina nešiklio BCRP išmetimą. Šio poveikio klinikinė reikšmė neiširta.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas yra P-gp inhibitorius. Tyrime, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, netupitantas neveikia digoksino, P-gp substrato, ekspozicijos,  $C_{max}$  jis padidina 1,09 karto [90 % PI 0,9-1,31]. Neatmetama galimybė, kad šis poveikis gali būti stipresnis ir todėl kliniškai reikšmingesnis vėžiu sergantiems pacientams, ypač tiems, kurių inkstų funkcija yra normali. Todėl vartoti netupitantą kartu su digoksinu ar kitais P-gp substratais, pvz., dabigatranu ar kolchicinu, reikia atsargiai.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims negalima būti nėščiomis arba pastoti vartojant netupitanto / palonosetrono kapsules. Visos moterys, kurioms dar neprasidėjusi menopauzė, prieš gydymą turi atlikti nėštumo tyrimą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu ir paskui bent vieną mėnesį.

### Nėštumas

#### *Netupitantas*

Duomenų apie netupitanto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nesilaikant saugumo ribų parodė toksišką poveikį reprodukcijai, įskaitant teratogeninį poveikį, triušiams (žr. 5.3 skyrių).

#### *Palonosetronas*

Duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo palonosetrono toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Netupitanto / palonosetrono kapsulių negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

### Žindymas

Nežinoma, ar palonosetronas ir netupitantas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio kapsulė neturi būti vartojama žindymo metu. Gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu ir 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo žindymą reikia nutraukti.

### Vaisingumas

#### *Netupitantas*

Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė.

#### *Palonosetronas*

Tyrimų su žiurkėmis metu buvo stebima spermatogeninio epitelio degeneracija (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Netupitanto / palonosetrono kapsulių gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Kadangi jis gali sukelti svaigulį, mieguistumą ar nuovargį, reikia įspėti pacientus nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu pasireiškia tokie simptomai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Dažnos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant netupitanto / palonosetrono kapsules, buvo galvos skausmas (3,6 %), vidurių užkietėjimas (3,0 %) ir nuovargis (1,2 %).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnis klasifikuojamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ );

nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ );

labai retas ( $< 1/10\ 000$ );

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			Cistitas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Neutropenija.	Leukopenija
		Leukocitozė	Limfocitozė
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>		Nemiga	Ūminė psichoze
			Pakitusi nuotaika
			Miego sutrikimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Svaigulys	Hipestezija
			Mieguistumas
<i>Akių sutrikimai</i>			Konjunktyvitas
			Neryškus matymas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		Galvos svaigimas	Ūžesys ( <i>tinnitus</i> )
<i>Širdies sutrikimai</i>		Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada	Aritmija
		Kardiomiopatija	Antrojo laipsnio atrioventrikulinė blokada
		Elgesio sutrikimas	Kairės Hiso pluošto kojtės blokada
		Tachikardija	Dešinės Hiso pluošto kojtės blokada
			Mitralinio vožtuvo nesandarumas
			Miokardo išemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipertenzija	Paraudimas
			Hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Žagsulys	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas	Pilvo pūtimas	Burnos sausumas
		Pilvo skausmas	Disfagija
		Viduriavimas	Eruktacija
		Dispepsija	Hemorojus
		Dujų susikaupimas žarnyne	Padengtas liežuvis
	Pykinimas	Vėmimas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Alopecija	Eritema
		Dilgėlinė	Niežėjimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Išbėrimas
			Nugaros skausmas
			Galūnių skausmas



<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Astenija	Karščio pojūtis
			Krūtinės skausmas ne dėl širdies ligų
			Pakitęs vaistinio preparato skonis
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje
		Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Padidėjęs kreatinfosfokinazės MB aktyvumas kraujyje
		Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje
			Nusileidęs ST segmentas elektrokardiogramoje
			Pakitęs ST-T segmentas elektrokardiogramoje
			Padidėjusi mioglobino koncentracija kraujyje
			Padidėjęs neutrofilų skaičius
			Padidėjusi troponino koncentracija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauti duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų pobūdis paprastai yra panašus į klinikinių tyrimų duomenis.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Netupinantas:*

Dažnų nepageidaujamų reakcijų netupintantui – naujai fiksuoto derinio sudedamajai daliai – nepriskiriama.

##### *Palonosetronas:*

Buvo užregistruoti su 0,75 mg palonosetrono vartojimu susiję vidurių užkietėjimo su išmatų įstrigimu atvejai, kai ligonius prirėikė hospitalizuoti.

Be to, buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas, kaip akių patinimas, dusulys ir raumenų skausmas, vartojant geriamąjį palonosetroną, tačiau šio vaistinio preparato kūrimo metu šios reakcijos nebuvo pastebėtos. Visos šios reakcijos pasireiškė nedažnai.

Labai retai buvo pranešta apie anafilaksiją ir anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas bei šoką pateikus į rinką į veną vartojamą palonosetroną. Tarp požymių gali būti dilgėlinė, niežėjimas, angioneurozinė edema, žemas kraujospūdis, gerklės suspaudimas, spaudimas krūtinėje, dusulys, sąmonės praradimas.

Taip pat gauta pranešimų apie serotonino sindromą. Tarp požymių gali būti drebulys, susijaudinimas, prakaitavimas, miokloniniai traukuliai, hipertonija ir karščiavimas.

##### *Netupinanto ir palonosetrono derinio kapsulė:*

Šio vaistinio preparato sudėtyje gali būti iš sojos išgauto lecitino pėdsakų. Todėl reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems padidėjęs jautrumas žemės riešutams ar sojai, neatsiranda alerginės reakcijos požymių. Tarp požymių gali būti dilgėlinė, odos išbėrimas, niežulys, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas, burnos, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas ir kartais staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Remiantis patirtimi sveikiems tiriamiesiems vartojant 600 mg geriamojo netupitanto kartu su 1,50 mg palonosetrono, galimi ūminiai perdozavimo simptomai yra galvos skausmas, svaigulys, vidurių užkietėjimas, nerimas, stiprus bei greitas širdies plakimas, euforinė nuotaika ir kojų skausmas. Perdozavimo atveju reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir taikyti bendrąsias pagalbos bei stebėjimo priemones. Dėl netupitanto ir palonosetrono vėmimą slopinančio poveikio kitų vaistinių preparatų sukiamas vėmimas gali būti neveiksmingas. Dializės tyrimai nebuvo atliekami, tačiau manoma, kad dėl didelio palonosetrono ir netupitanto pasiskirstymo tūrio dializė nėra veiksmingas perdozavimo gydymo būdas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiemetikai ir pykinimą slopinantys vaistiniai preparatai, serotonino (5-HT<sub>3</sub>) antagonistai; ATC kodas – A04AA55.

#### Veikimo mechanizmas

Netupitantas yra selektyvus žmogaus substancijos P ir (arba) neurokinino 1 (NK<sub>1</sub>) receptorių antagonistas.

Palonosetronas yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas, kuriam būdingas stiprus afinitetas jungiantis prie šių receptorių ir menkas afinitetas arba jo visai nėra kitiems receptoriams. Chemoterapinės medžiagos, stimuliuodamos serotonino išsiskyrimą iš plonosios žarnos enterochromafilinių ląstelių, sukelia pykinimą ir vėmimą. Tuomet serotoninas aktyvina 5-HT<sub>3</sub> receptorius, esančius ant klajoklio nervo aferentinių skaidulų, ir sukelia vėmimo refleksą.

Vėlesnis vėmimas yra susijęs su tachikininų šeimos neurokinino 1 (NK<sub>1</sub>) receptorių (gausiai pasiskirsčiusiais centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje) aktyvacija dalyvaujant substancijai P. *In vitro* ir *in vivo* tyrimais nustatyta, kad netupitantas slopina substancijos P sukiamą atsaką.

Netupitantas prasiskverbė pro kraujo ir smegenų barjerą ir susijungė su NK<sub>1</sub> receptoriais 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % ir 76,0 % dryžuotame kūne, praėjus atitinkamai 6, 24, 48, 72 ir 96 valandoms po 300 mg netupitanto dozės pavartojimo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų atskirų pagrindinių tyrimų metu buvo įrodyta, kad geriamojo Akynzeo vartojimas derinyje su deksametazonu padeda išvengti ūminio ir uždelsto pykinimo ir vėmimo, susijusio su labai ir vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija.

### Labai emetogeniškos chemoterapijos (HEC) tyrimas

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai koduoto, kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 694 pacientai, metu buvo lyginamas geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono derinio vienkartinė dozių bei geriamojo palonosetrono vienkartinės dozės veiksmingumas ir saugumas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais (dozės mediana = 75 mg/m<sup>2</sup>). Akynzeo veiksmingumas buvo vertinamas 135 pacientams, kurie vartojo vienkartinę geriamąją dozę (300 mg netupitanto ir 0,5 mg palonosetrono) ir 136 pacientams, kurie vartojo tik geriamąją 0,5 mg palonosetrono dozę.

Akynzeo ir 0,5 mg palonosetrono grupėse taikomos gydymo schemas pateikiamos lentelėje toliau.

### 2 lentelė. Gydymo geriamaisiais antiemetikais schema — HEC tyrimas

Gydymo schema	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 4-osios dienos
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanto + 0,5 mg palonosetrono) 12 mg deksametazono	8 mg deksametazono kartą per parą
Palonosetronas	0,5 mg palonosetrono 20 mg deksametazono	8 mg deksametazono du kartus per parą

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiško atsako (VA) dažnis (t. y., nėra emezės epizodų ir nereikia pagalbinių gydymo priemonių) per 120 valandų (bendroje fazėje) po labai emetogeniškos chemoterapijos pradžios.

Pagrindinių šio tyrimo rezultatų suvestinė pateikiama 3 lentelėje toliau.

### 3 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg palonosetrono N = 136 %	p reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis			
Visiškas atsakas			
Bendroji fazė <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys			
Visiškas atsakas			
Ūminė fazė <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Vėlyvoji fazė <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Nėra vėmimo			
Ūminė fazė	98,5	89,7	0,007
Vėlyvoji fazė	91,9	80,1	0,006
Bendroji fazė	91,1	76,5	0,001
Nėra reikšmingo pykinimo			
Ūminė fazė	98,5	93,4	0,050
Vėlyvoji fazė	90,4	80,9	0,004
Bendroji fazė	89,6	79,4	0,021

‡ Ūminė fazė: nuo 0 iki 24 valandų po gydymo cisplatina.

† Vėlyvoji fazė: nuo 25 iki 120 valandų po gydymo cisplatina.

§ Bendroji fazė: nuo 0 iki 120 valandų po gydymo cisplatina.

#### *Vidutiniškai emetogeniškos chemoterapijos (MEC) tyrimas*

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo, geresnio veiksmingumo ir saugumo klinikinio tyrimo metu buvo lyginamas vienkartinės geriamojo Akynzeo dozės bei vienkartinės 0,5 mg geriamojo palonosetrono dozės veiksmingumas ir saugumas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems pagal schemą buvo atliekamas gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu pirmasis ciklas solidiniam piktybiniam navikui gydyti. Tyrimo metu chemoterapija antraciklino ir ciklofosfamido preparatais buvo laikoma vidutiniškai emetogeniška. Atnaujintose dabartinėse gairėse šios gydymo schemas laikomos labai emetogeniškomis. Visi pacientai vartojo geriamąją vienkartinę deksametazono dozę.

#### **4 lentelė. Gydymo geriamaisiais antiemetikais režimas — HEC tyrimas**

Gydymo schema	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 3-iosios dienos
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanto + 0,5 mg palonosetrono) 12 mg deksametazono	Jokio antiemetinio gydymo
Palonosetronas	0,5 mg palonosetrono 20 mg deksametazono	Jokio antiemetinio gydymo

Pasibaigus 1-ajam ciklui, pacientai turėjo galimybę dalyvauti išplėstiniame kartotinių ciklų tyrime, taikant tokią pačią gydymo schemą, kaip ir 1-ojo ciklo metu. Nei vienam pacientui iš anksto nebuvo apribotas kartotinių iš eilės einančių ciklų skaičius. Iš viso 1 450 pacientų (Akynzeo n = 725; palonosetrono n = 725) vartojo tiriamuosius vaistinius preparatus. Iš jų 1 438 pacientai (98,8 %) baigė 1-ąjį gydymo ciklą, o 1 286 pacientai (88,4 %) toliau tęsė gydymą kartotinių ciklų tęstinės fazės metu. Iš viso 907 pacientai (62,3 %) baigė gydymą kartotinių gydymo ciklų tęstinės fazės metu, dalyvaudami iki aštuonių gydymo ciklų.

Iš viso 714 pacientai (99,9 %) buvo gydomi ciklofosfamidu. Visi pacientai papildomai buvo gydomi doksorubicinu (68,0 %) arba epirubicinu (32,0 %).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo VA dažnis vėlyvosios fazės metu, nuo 25 iki 120 valandų laikotarpiu po chemoterapijos pradžios.

Pagrindinių šio tyrimo rezultatų suvestinė pateikiama lentelėje toliau.

#### **5 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija antraciklinu ir ciklofosfamidu, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas**

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg palonosetrono N = 725 %	p reikšmė*
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis:</b>			
Visiškas atsakas			
Vėlyvoji fazė †	76,9	69,5	0,001
<b>Antrinės vertinamosios baigtys:</b>			
Visiškas atsakas			
Ūminė fazė ‡	88,4	85,0	0,047
Bendroji fazė §	74,3	66,6	0,001
Nėra vėmimo			
Ūminė fazė	90,9	87,3	0,025
Vėlyvoji fazė	81,8	75,6	0,004

Bendroji fazė	79,8	72,1	<0,001
Nėra reikšmingo pykinimo			
Ūminė fazė	87,3	87,9	Nereikšm.
Vėlyvoji fazė	76,9	71,3	0,014
Bendroji fazė	74,6	69,1	0,020

\* p reikšmė apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* testą, stratifikuojant pagal amžiaus klases ir regioną.

‡ Ūminė fazė: nuo 0 iki 24 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidų.

† Vėlyvoji fazė: nuo 25 iki 120 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidų.

§ Bendroji fazė: nuo 0 iki 120 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidų.

Pacientai toliau tęsė gydymą kartotinių ciklų tęstinės fazės metu, dalyvaudami iki 7 papildomų chemoterapijos ciklų. Akynzeo antiemetinis poveikis išliko kartotinių ciklų metu pacientams, kurie toliau jį vartojo kiekvieno ciklo metu.

Pykinimo ir vėmimo poveikis pacientų kasdieniniam gyvenimui buvo vertinamas pagal vėmimo poveikio kasdieniniam gyvenimui vertinimo indeksą (angl. *Functional Living Index-Emesis, FLIE*). Pacientų dalis, kuriems iš viso nebuvo poveikio kasdieniniam gyvenimui, buvo 6,3 % didesnė (p reikšmė = 0,005) Akynzeo grupėje (78,5%) nei palonosetrono grupėje (72,1 %).

*Kartotinių ciklų saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, gydyti labai arba vidutiniškai emetogeniška chemoterapija*

Atskirame tyrime iš viso 413 pacientai, kuriems buvo taikoma pradinis ir kartotiniai chemoterapijos ciklai (įskaitant karboplatiną, cisplatiną, oksaliplatiną ir doksorubicino režimus), atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo Akynzeo (n = 309) arba aprepitantą ir palonosetroną (n = 104). Saugumas ir veiksmingumas išliko visų ciklų metu.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Akynzeo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai emetogeniška vėžio chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatiną, ir vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

#### *Netupitantas*

Duomenų apie netupitanto absoliutų biologinį prieinamumą žmogaus organizme nėra; remiantis dviejų tyrimų, kurių metu netupitantas buvo leidžiamas į veną, duomenimis, biologinis prieinamumas žmogaus organizme yra didesnis nei 60 %.

Vienkartinės geriamosios dozės tyrimų metu netupitanto koncentracija buvo matuojama plazmoje nuo dozės pavartojimo praėjus nuo 15 minučių iki 3 valandų. Koncentracija plazmoje susidarė įvykus pirmos eilės absorbcijos procesui ir  $C_{max}$  pasiekė maždaug po 5 valandų.  $C_{max}$  ir AUC rodikliai didėjo daugiau nei proporcingai, vartojant nuo 10 mg iki 300 mg dozes.

82 sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 300 mg netupitanto dozę, didžiausia netupitanto koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $486 \pm 268$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), o laiko, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $T_{max}$ ), mediana buvo 5,25 valandos, AUC buvo  $15032 \pm 6858$  val.ng/ml.

Jungtinės analizės duomenimis, moterims netupitanto ekspozicija buvo didesnė nei vyrams;  $C_{max}$  padidėjo 1,31 karto, AUC padidėjo 1,02 karto ir pusinės eliminacijos laikas padidėjo 1,36 karto.

Pavalgius labai riebaus maisto, netupitanto  $AUC_{0-\infty}$  ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 1,1 karto ir 1,2 karto.

#### *Palonosetronas*

Išgertas palonosetronas yra gerai absorbuojamas, o jo absoliutus biologinis prieinamumas pasiekia 97 %. Išgėrus vienkartinę palonosetrono dozę, naudojant buferinį tirpalą, vidutinė didžiausia

koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive ( $AUC_{0-\infty}$ ) buvo proporcingas dozei, vartojant 0,3-80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozes sveikiems tiriamiesiems.

36 sveikiems tiriamiesiems vyrams ir moterims išgėrus vienkartinę 0,5 mg palonosetrono dozę, didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), o laikas, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $T_{max}$ ), buvo  $5,1 \pm 1,7$  valandos. Tiriamų moterų ( $n = 18$ ) vidutinis AUC buvo 35 % didesnis, o vidutinė  $C_{max}$  buvo 26 % didesnė nei tiriamų vyrų ( $n = 18$ ). 12 vėžiu sergančiųjų pacientų išgėrus vienkartinę 0,5 mg palonosetrono dozę likus vienai valandai iki chemoterapijos,  $C_{max}$  buvo  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml ir  $T_{max}$  buvo  $5,1 \pm 5,9$  valandos. Vėžiu sergantiems pacientams AUC buvo 30 % didesnė nei sveikiems tiriamiesiems. Labai riebus maistas išgerto palonosetrono  $C_{max}$  ir AUC įtakos neturėjo.

## Pasiskirstymas

### *Netupitantas*

Išgėrus vienkartinę 300 mg dozę vėžiu sergantiems pacientams, netupitanto pasiskirstymas buvo apibūdinamas pagal dvikamerinį modelį su apskaičiuotu vidutiniu sisteminiu klirensu 20,5 l/val. ir dideliu paskirstymo tūriu centrinėje kameroje (486 l). > 99 % netupitanto ir jo dviejų pagrindinių metabolitų, M1 ir M3, prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, kai koncentracijos svyruoja nuo 10 iki 1 500 ng/ml. > 97 % trečiojo pagrindinio metabolito, M2, prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

### *Palonosetronas*

Palonosetrono pasiskirstymo tūris yra maždaug  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Apie 62 % palonosetrono prisijungia prie plazmos baltymų.

## Biotransformacija

### *Netupitantas*

Išgėrus 30 mg ir didesnes netupitanto dozes, žmogaus kraujo plazmoje buvo aptikti trys metabolitai (M1, desmetilo darinys; M2, N-oksido darinys; M3, OH-metilo darinys). *In vitro* metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP3A4 ir, kiek mažiau, CYP2D6 bei CYP2C9 izofermentai dalyvauja netupitanto metabolizme. Išgėrus vienkartinę 300 mg netupitanto dozę, per 96 valandas po dozės pavartojimo vidutinės netupitanto koncentracijos plazmoje ir radioaktyvumo plazmoje santykis svyravo nuo 0,13 iki 0,49. Šis santykis priklausė nuo laiko ir jo reikšmės palaipsniui mažėjo praėjus daugiau nei 24 val. po dozės pavartojimo, tai rodo, kad netupitantas yra greitai metabolizuojamas. Vidutinė  $C_{max}$  sudarė atitinkamai maždaug 11 %, 47 % ir 16 % M1, M2 ir M3 pirmtakų  $C_{max}$ . M2 AUC buvo mažiausia, palyginti su pirmtako AUC (14 %), tuo tarpu M1 ir M3 AUC sudarė atitinkamai maždaug 29 % ir 33 % pirmtakų AUC. M1, M2 ir M3 metabolitai buvo farmakologiškai veiklūs gyvūnų farmakodinamiame modulyje, M3 buvo aktyviausias, o M2 buvo mažiausiai aktyvus.

### *Palonosetronas*

Palonosetronas pašalinamas iš organizmo keliais būdais, maždaug 50 % jo metabolizuojama į du pirminius metabolitus: N-oksido-palonosetroną ir 6-S-hidroksi-palonosetroną. Kiekvieno iš šių metabolitų antagonistinis aktyvumas 5-HT<sub>3</sub> receptorių atžvilgiu sudaro mažiau nei 1 % palonosetrono aktyvumo. *In vitro* metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP2D6 ir, kiek mažiau, CYP3A4 bei CYP1A2 izofermentai dalyvauja palonosetrono metabolizme. Tačiau reikšmingų skirtumų tarp CYP2D6 substratų veiklių ir neveiklių metabolitų klinikinių farmakokinetikos rodiklių nėra.

## Eliminacija

### *Netupitantas*

Pavartojus vienkartinę Akynzeo dozę, netupitantas iš organizmo pasišalina daugiaekspONENTINIU būdu, vėžiu sergančiųjų pacientų organizme vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 88 valandos. Pasišalinimas per inkstus nėra reikšmingas su netupitantu susijusių elementų šalinimo būdas. Su šlapimu išsiskirianti nepakitusi išgertos netupitanto dozės frakcija sudaro vidutiniškai mažiau nei 1 %; iš viso atitinkamai 3,95 % ir 70,7 % radioaktyvios dozės pasišalino su šlapimu ir išmatomis.

Maždaug pusė išgerto pažymėto [14C] netupitanto radioaktyvumo pašalinoma su šlapimu ir išmatomis per 120 dozavimo valandų. Išsiskyrimas abiem būdais buvo pasibaigęs praėjus 29–30 dienų po dozės pavartojimo.

#### *Palonosetronas*

Šešioms sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 0,75 mg žymėto [14C] palonosetrono dozę, nuo 85 % iki 93 % bendro radioaktyvumo pašalinoma su šlapimu ir nuo 5 % iki 8 % pašalinoma su išmatomis. Su šlapimu išskiriamas nepakitęs palonosetrono kiekis sudarė maždaug 40 % pavartotos dozės. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus 0,5 mg palonosetrono kapsules, galutinis pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) buvo  $37 \pm 12$  valandų (vidurkis  $\pm$  SD), o vėžiu sergančiųjų pacientų  $t_{1/2}$  buvo  $48 \pm 19$  valandų. Suleidus į veną vieną maždaug 0,75 mg palonosetrono dozę sveikiems tiriamiesiems, bendras palonosetrono pašalinimas iš organizmo buvo  $160 \pm 35$  ml/val./kg (vidurkis  $\pm$  SD), o inkstų klirensas buvo  $66,5 \pm 18,2$  ml/val./kg.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi kepenų funkcija

#### *Netupitantas*

Didžiausia netupitanto koncentracija ir bendra ekspozicija buvo padidėjusi tiriamiesiems, sergantiems lengvu ( $n = 8$ ), vidutinio sunkumo ( $n = 8$ ) ir sunkiu ( $n = 2$ ) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su atitinkančiais sveikais tiriamaisiais, nors buvo aiškus individualus kintamumas tiek sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tiek sveikiems tiriamiesiems. Netupitanto ekspozicija ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  ir  $AUC_{0-\infty}$ ) buvo atitinkamai 11 %, 28 % ir 19 % didesnė tiriamiesiems, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, ir 70 %, 88 % ir 143 % didesnė tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su ekspozicija atitinkantiems sveikiems tiriamiesiems. Taigi, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ( $\geq 9$  balai pagal *Child-Pugh* skalę), nepakanka.

#### *Palonosetronas*

Sutrikusi kepenų funkcija reikšmingos įtakos bendram palonosetrono pašalinimui iš organizmo, palyginti su sveikais pacientais, neturi. Nors pacientų, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, galutinės palonosetrono pusinės eliminacijos laikas ir vidutinė sisteminė ekspozicija yra padidėjusi, dozės mažinti nereikia.

##### Sutrikusi inkstų funkcija

#### *Netupitantas*

Specialių tyrimų, skirtų netupitanto poveikiui pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, įvertinti, neatlikta. ADME tyrimo metu mažiau nei 5 % visų su netupitantu susijusių medžiagų išsiskyrė su šlapimu ir mažiau nei 1 % netupitanto dozės pašalinoma nepakitusi su šlapimu, todėl pavartojus vienkartinę dozę, netupitanto ar metabolitų susikaupimas būtų nereikšmingas. Be to, populiacijos farmakokinetikos tyrimas koreliacijos tarp netupitanto farmakokinetikos rodiklių ir inkstų disfunkcijos žymenų neparodė.

#### *Palonosetronas*

Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos palonosetrono farmakokinetikai neturi. Bendra į veną vartojamo palonosetrono sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 28 % pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Populiacijos farmakokinetikos tyrimo metu pacientams, kuriems kreatinino klirensas ( $CL_{CR}$ ) buvo sumažėjęs, taip pat sumažėjo palonosetrono klirensas, tačiau šis sumažėjimas palonosetrono ekspozicijos reikšmingai nepakeistų.

Todėl Akynzeo galima skirti nekoreguojant dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams nebuvo įvertintas nei netupitantas, nei palonosetronas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### *Palonosetronas*

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad vartojant tik labai dideles palonosetrono koncentracijas gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimo potencialo trukmė. Mėnesio trukmės kartotinės geriamojo vaistinio preparato dozės toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu buvo stebima su palonosetronu susijusi spermatogeninio epitelio degeneracija. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaistinio preparato prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 4.6 skyrių). Palonosetronas nėra mutageniškas. Žiurkėms (bet ne pelėms), dvejus metus kas dieną davus dideles palonosetrono dozes (kiekvienos dozės ekspozicija buvo ne mažiau nei 15 kartų didesnė už ekspoziciją žmogui), padidėjo kepenų navikų, endokrininių neoplazmų (skydliaukės, hipofizės, kasos, antinksčių šerdinės dalies) bei odos navikų skaičius. Veikimo mechanizmai nėra visiškai žinomi, tačiau kadangi buvo duodamos didelės dozės, o vaistinis preparatas skirtas vienkartiniam vartojimui žmonėms, šie duomenys nėra laikomi klinikiškai reikšmingais.

#### *Netupitantas ir jo darinys su palonosetronu*

Farmakologinio saugumo ir vienkartinių bei kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Fosfolipidozė (putoti makrofagai) buvo pastebėta davus kartotines netupitanto dozes žiurkėms ir šunims. Pasveikus poveikis buvo grįžtamas arba dalinai grįžtamas. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad tik vartojant netupitanto ir jo metabolitų kartu su labai didelėmis palonosetrono koncentracijomis, gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimo potencialo trukmė. Reprodukciniai tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo netupitanto poveikio vaisingumui, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Organogenezės metu triušiams kasdien davus 10 mg/kg per parą netupitanto, dažniau buvo pastebėti su vaisiaus pozicija susijusios galūnių ir letenų formavimosi ydos, susiliejęs krūtinkaulis bei pridėtinės plaučio skilties agenezė. Bandomajame dozių intervalo nustatymo tyrime su triušiais 30 mg/kg/parą grupėje keturiems vienos vados embrionams nustatytas nesuaugęs gomurys, mikroftalmija ir afakija. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie netupitanto prasiskverbimą per placentą ir išsiskyrimą į gyvūnų pieną nėra. Netupitantas nėra mutageniškas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kietosios kapsulės turinys

##### *Netupitanto tabletės*

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Sacharozės lauro rūgšties esteriai

Povidonas K-30

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas

Natrio stearilfumaratas



Magnio stearatas

*Palonosetrono minkštosios kapsulės*

*Minkštosios kapsulės turinys*

Glicerolio monokaprilokapratas (I tipo)

Glicerolis

Poliglicerolio oleatas

Išgrynintas vanduo

Butilhidroksianizolas (E320)

*Minkštosios kapsulės apvalkalas*

Želatina

Glicerolis

Sorbitolis (E420)

1,4 sorbitanas

Titano dioksidas (E171)

Kietosios kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

*Spausdinimo rašalas*

Šelako lakas (iš dalies esterintas)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio / aliuminio lizdinė plokštelė.

Pakuotėje yra viena kietoji kapsulė arba 4 x 1 kietosios kapsulės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gegužės 27 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. Sausio 9 d

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto (chlorido hidrochlorido pavidalu), atitinkančio 197,5 mg netupitanto, ir 0,25 mg palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

Paruošus ir praskiedus 1 ml tirpalo yra 4,7 mg fosnetupitanto, atitinkančio 3,95 mg netupitanto, ir 0,005 mg palonosetrono.

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra maždaug 24,8 mg natrio.

Paruošus ir praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, galutiniame tirpale yra maždaug 202 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi amorfiniai milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Akynzeo skirtas suaugusiesiems:

- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai emetogeniška vėžio chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, profilaktikai;
- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 235 mg/0,25 mg (vieno miltelių flakono turinys, paruošus ir praskiedus), kurią reikia suleisti infuzija per 30 minučių, pradedant likus maždaug 30 minučių iki kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžios (žr. 6.6 skyrių).

Užbaigus infuziją, infuzinę liniją reikia praplauti tuo pačiu nešiklio tirpalu, kad būtų suvartota visa vaistinio preparato dozė.

Rekomenduojamą geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su fosnetupitanto ir palonosetrono hidrochlorido deriniu (žr. 4.5 skyrių ir klinikinių tyrimų metu vartojamų vaistinių preparatų schemą 5.1 skyriuje).

## Ypatingos populiacijos

### *Senyviems pacientams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Reikia atsargiai vartoti šį vaistinį preparatą vyresniems nei 75 metų pacientams, nes veikliųjų medžiagų pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir vartojimo patirties šioje populiacijoje nepakanka.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba sunkus, dozės koreguoti nereikia. Netupitanto ekskrecija per inkstus yra nereikšminga. Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingo poveikio palonosetrono farmakokinetiniams rodikliams neturi. Į veną leidžiamo palonosetrono bendra sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 28 % pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Palonosetrono ir netupitanto farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama hemodializė, neištirta, duomenų apie fosnetupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio veiksmingumą ar saugumą šiems pacientams nėra. Todėl šiems pacientams reikia vengti vartoti šio vaistinio preparato.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (5-8 balai pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ( $\geq 9$  balai pagal *Child-Pugh* skalę), nepakanka. Kadangi pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, šio vaistinio preparato vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia netupitanto ekspozicija, šiems pacientams vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Akynzeo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą reikia leisti į veną. Pageidautina, kad būtų suleidžiama į veną per 30 minučių, nenutrūkstamos intraveninės infuzijos būdu (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Vidurių užkietėjimas

Kadangi palonosetronas gali sulėtinti turinio slinkimą storojoje žarnoje, pacientus, kuriems buvo pasireiškęs vidurių užkietėjimas arba poūmio žarnų nepraeinamumo požymiai, po vaistinio preparato vartojimo reikia stebėti (žr. 4.8 skyrių).

### Serotonino sindromas

Vartojant 5-HT<sub>3</sub> antagonistus vienus arba kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius [SSRI] ir serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius [SNRI]), buvo pranešta apie serotonino sindromo atvejus. Patartina tinkamai stebėti, ar pacientams nepasireiškia į serotonino sindromą panašių simptomų (žr. 4.8 skyrių).

## QT intervalo pailgėjimas

Buvo atliktas EKG tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki suaugę savanoriai vyrai ir moterys, vartojantys per burną 200 mg arba 600 mg netupitanto dozę kartu su atitinkamai, 0,5 mg arba 1,5 mg geriamojo palonosetrono doze. Tyrimas neparodė kliniškai reikšmingo poveikio EKG rodikliams: placebo ir prieš pradėdant gydymą koreguoto QTc intervalo didžiausias taškinis įvertis buvo 7,0 ms (vienpusė viršutinė 95 % pasikliautinoji riba – 8,8 ms), stebimas praėjus 16 valandų po didesnių nei terapinių dozių (netupitanto 600 mg ir palonosetrono 1,5 mg) pavartojimo. Placebu ir prieš pradėdant gydymą koreguoto QTc intervalo taškinių įverčių viršutinė 95 % pasikliautinoji riba pastoviai buvo 10 ms ribose visais laiko momentais per 2 paras po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo.

Tačiau kadangi netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio sudėtyje yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas, jį reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, arba pacientams, kurių QT intervalas yra pailgėjęs arba gali pailgėti. Tokios aplinkybės būna pacientams, kuriems patiems ar kurių kraujo giminaičiams anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas, kuriems pasireiškia elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmija, laidumo sutrikimai, taip pat pacientams, kurie vartoja vaistinius preparatus nuo aritmijos ar kitus vaistinius preparatus, skatinančius QT intervalo pailgėjimą ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Hipokalemiją ir hipomagnezemiją reikia koreguoti prieš vartojant vaistinį preparatą.

Kelias dienas po chemoterapijos šio vaistinio preparato negalima vartoti pykinimui ir vėmimui išvengti, jei tai nėra susiję su kitos chemoterapijos skyrimu.

Jis turi būti nevartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti po chemoterapijos.

Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, nepakanka, todėl šį vaistinį preparatą jiems reikia skirti atsargiai.

Šį vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu per burną vartojantiems veikliausias medžiagas, kurias metabolizuoja pirmiausia CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra siaura (žr. 4.5 skyrių).

## Chemoterapiniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP3A4 substratai

Netupitantas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, galintis padidinti chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, pvz., docetakselio, ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių). Todėl pacientus reikia stebėti dėl padidėjusio chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, įskaitant irinotekaną, toksinio poveikio. Be to, netupitantas gali turėti įtakos chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie aktyvuojami metabolizmo metu dalyvaujant CYP3A4, veiksmingumui.

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra maždaug 24,8 mg natrio, tai atitinka 1,24 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Paruošus ir praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalu, galutinio tirpalo dozėje yra maždaug 202 mg natrio, tai atitinka 10,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Farmakokinetinė sąveika

Suleistas į veną fosnetupitantas greitai paverčiamas netupitantu. Suleidus fosnetupitanto į veną, tikėtina sąveika su kitais vaistiniais preparatais, pvz., su veikliosiomis medžiagomis, kurios sąveikauja su geriamuoju netupitantu. Ši informacija gauta atliekant tyrimus su geriamuoju netupitantu ir tyrimus su intraveniniu fosnetupitantu.

Iš žmogaus organizmo netupitantas daugiausiai šalinamas kepenyse vykstančio metabolizmo metu, dalyvaujant CYP3A4, bei nežymiai šalinamas per inkstus. Žmonėms vartojant 300 mg dozę, netupitantas yra CYP3A4 substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius. Palonosetronas iš organizmo šalinamas inkstų ekskrecijos ir metabolizmo būdu, dalyvaujant įvairiems CYP fermentams. Palonosetroną daugiausiai metabolizuoja CYP2D6, šiek tiek CYP3A4 ir CYP1A2 izofermentai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas palonosetronas citochromo P450 izofermentų aktyvumo neslopina ir nedidina.

#### Geriamojo netupitanto sąveika su geriamuoju palonosetronu

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono nepastebėta.

#### Sąveika su CYP3A4 substratais

##### *Deksametazonas*

Vienkartinė geriamoji 300 mg netupitanto dozė arba vienkartinė intraveninė 235 mg fosnetupitanto dozė, vartojama pagal schemą kartu su deksametazonu (20 mg 1-ąją dieną, paskui po 8 mg du kartus per parą nuo 2-osios dienos iki 4-osios dienos), reikšmingai padidino deksametazono ekspoziciją priklausomai nuo laiko ir dozės. Kartu vartojama 300 mg netupitanto arba 235 mg fosnetupitanto dozė padidino deksametazono AUC<sub>84-∞</sub> (4-ąją dieną) 2,4 karto. Kartu su deksametazonu vartojamo netupitanto farmakokinetiniai duomenys nepakito.

Taigi, geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su fosnetupitanto ir palonosetrono hidrochlorido deriniu (žr. 4.2 skyrių).

##### *Chemoterapiniai vaistiniai preparatai (docetakselis, etopozidas, ciklofosfamidai)*

Pavartojus kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis, docetakselio ir etopozido ekspozicija padidėjo atitinkamai 37 % ir 21 %. Pavartojus kartu su netupitantu, nuoseklus poveikio ciklofosfamidui nepastebėta.

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Netupitanto / palonosetrono kapsulės, vartojamos kartu su vienkartinė geriamąja 60 µg etinilestradiolio ir 300 µg levonorgestrelio doze, reikšmingo poveikio etinilestradiolio AUC nesukėlė, o levonorgestrelio AUC padidino 1,4 karto; klinikinis poveikis hormoninių kontraceptikų veiksmingumui yra mažai tikėtinas. Reikšmingų netupitanto ir palonosetrono farmakokinetikos pokyčių nepastebėta.

##### *Eritromicinas ir midazolamas*

Eritromicino ir midazolamo ekspozicija padidėjo atitinkamai maždaug 1,3 ir 2,4 karto, kiekvieną iš jų pavartojus kartu su per burną vartojamu netupitantu. Šis poveikis kliniškai nebuvo reikšmingas. Netupitanto farmakokinetiniams rodikliams kartu vartojamas midazolamas ar eritromicinas įtakos neturėjo. Reikia atsižvelgti į midazolamo arba kitų benzodiazepinų (alprazolamo, triazolamo), metabolizuojamų CYP3A4, padidėjusios koncentracijos plazmoje galimą poveikį, kai šios veikliosios medžiagos skiriamos kartu su netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido deriniu.

#### Serotoninerginiai vaistiniai preparatai (pvz., SSRI ir SNRI)

Vartojant 5-HT<sub>3</sub> antagonistus kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant SSRI, pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertralinę, fluvoksaminą, citalopramą arba escitalopramą, ir SNRI, pvz., venlafaksiną arba duloksetiną), buvo pranešta apie serotonino sindromo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis Akynzeo farmakokinetikai

Netupitantą daugiausia metabolizuoja fermentas CYP3A4; todėl jo vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina arba skatina CYP3A4 aktyvumą, gali turėti įtakos netupitanto koncentracijai plazmoje. Taigi, reikia atidžiai apsvarstyti, ar galima jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

(pvz., ketokonazolu) ir reikia vengti jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu). Taip pat šį vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu per burną vartojantiems veikliąsias medžiagas, kurių terapinė platuma yra siaura ir kurias metabolizuoja pirmiausia CYP3A4, pvz., ciklosporiną, takrolimužą, sirolimužą, everolimužą, alfentanilį, diergotaminą, ergotaminą, fentanilį ir chinidiną.

#### Ketokonazolo ir rifampicino poveikis

CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu su per burną vartojamomis netupitanto / palonosetrono kapsulėmis padidino netupitanto AUC 1,8 karto ir  $C_{max}$  1,3 karto, palyginti su vien Akynzeo vartojimu. Kartu vartojamas ketokonazolas palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturėjo. CYP3A4 induktoriaus rifampicino vartojimas kartu su vien per burną vartojamu Akynzeo sumažino netupitanto AUC 5,2 karto ir  $C_{max}$  2,6 karto. Kartu vartojamas rifampicinas palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturėjo. Taigi, reikia atidžiai apsvarstyti, ar galima jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) ir reikia vengti jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu).

#### Papildoma sąveika

Mažai tikėtina, kad fosnetupitanto / palonosetrono milteliai infuzinio tirpalo koncentratui sąveikautų su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai. Netupitantas nėra P-gp substratas. Netupitantą vartojant 12 dienų trukmės digoksinu gydymo režimo 8-ąją dieną, digoksino farmakokinetikos pokyčių nepastebėta.

Mažai tikėtina, kad fosnetupitantas, netupitantas ir jo metabolitai slopintų BCRP eflukso nešiklį, o jeigu tai ir įvyksta, klinikinė reikšmė yra nedidelė.

*In vitro* duomenys rodo, kad fosnetupitantas slopina UGT2B7 / UGT2B15, o netupitantas slopina UGT2B7, tokio poveikio klinikinė reikšmė neištirta. Todėl vartoti netupitantą ir fosnetupitantą kartu su geriamuoju šio fermento substratu (pvz., zidovudinu, valpro rūgštimi, morfinu) reikia atsargiai.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas slopina nešiklio BCRP išmetimą. Šio poveikio klinikinė reikšmė neištirta.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas yra P-gp inhibitorius. Tyrime, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, netupitantas neveikia digoksino, P-gp substrato, ekspozicijos,  $C_{max}$  jis padidina 1,09 karto [90 % PI 0,9-1,31]. Neatmetama galimybė, kad šis poveikis gali būti stipresnis ir todėl kliniškai reikšmingesnis vėžiu sergantiems pacientams, ypač tiems, kurių inkstų funkcija yra normali. Todėl vartoti netupitantą kartu su digoksinu ar kitais P-gp substratais, pvz., dabigatranu ar kolchicinu, reikia atsargiai.

#### Farmakodinaminė sąveika

Akynzeo sudėtyje yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonisto palonosetrono, kuris gali ilginti QT intervalą. Todėl reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, įskaitant levofloksaciną, amitriptiliną, alfuzoziną, azitromiciną, arseno trioksidą (žr. 4.4 skyrių).

Be to, fosnetupitantą / palonosetroną patartina vartoti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kurie sukelia hipokalemiją, pvz., ampicilinu, albuteroliu, terbutalinu, furozemidu, tiazidais, arba vaistiniais preparatais, kurie žinomi kaip sukeliantys bradikardiją, pvz., beta blokatoriais, verapamilium, diltiazemu, paprastosios rusmenės vaistiniais preparatais ir antiaritminiais vaistiniais preparatais.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims negalima būti nėščiomis arba pastoti vartojant fosnetupitanto / palonosetrono miltelius infuzinio tirpalo koncentratui. Visos moterys, kurioms dar neprasidėjusi menopauzė, prieš gydymą turi atlikti nėštumo tyrimą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu ir paskui bent vieną mėnesį.

## Nėštumas

### *Fosnetupitantas*

Duomenų apie fosnetupitanto arba netupitanto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nesilaikant saugumo ribų parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant teratogeninį poveikį, triušiams (žr. 5.3 skyrių).

### *Palonosetronas*

Duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo palonosetrono toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Akynzeo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

## Žindymas

Nežinoma, ar palonosetronas ir netupitantas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Akynzeo neturi būti vartojamas žindymo metu. Gydomo šiuo vaistiniu preparatu metu ir 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo žindymą reikia nutraukti.

## Vaisingumas

### *Fosnetupitantas*

Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė.

### *Palonosetronas*

Tyrimų su žiurkėmis metu buvo stebima spermatogeninio epitelio degeneracija (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Akynzeo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Kadangi jis gali sukelti svaigulį, mieguistumą ar nuovargį, reikia įspėti pacientus nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu pasireiškia tokie simptomai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Dažnos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Akynzeo, buvo galvos skausmas (3,6 %), vidurių užkietėjimas (3,0 %) ir nuovargis (1,2 %). Nei vienas iš šių reiškinų nebuvo sunkus.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnis klasifikuojamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ );

nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ );

labai retas ( $< 1/10\ 000$ );

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).



**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			Cistitas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Neutropenija.	Leukopenija
		Leukocitozė	Limfocitozė
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>		Nemiga	Ūminė psichožė
			Pakitusi nuotaika
			Miego sutrikimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Svaigulys	Hipestezija
			Mieguistumas
<i>Akių sutrikimai</i>			Konjunktyvitas
			Neryškus matymas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		Galvos svaigimas	Ūžesys (tinnitus)
<i>Širdies sutrikimai</i>		Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada	Aritmija
		Kardiomiopatija	Antrojo laipsnio atrioventrikulinė blokada
		Elgesio sutrikimas	Kairės Hiso pluošto kojytės blokada
		Tachikardija	Dešinės Hiso pluošto kojytės blokada
			Mitralinio vožtuvo nesandarumas
			Miokardo išemija
			Skilvelinės ekstrasistolės
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipertenzija	Paraudimas
			Hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Žagsulys	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas	Pilvo pūtimas	Burnos sausumas
		Pilvo skausmas	Disfagija
		Viduriavimas	Eruktacija
		Dispepsija	Hemorojus
		Dujų susikaupimas žarnyne	Padengtas liežuvis
	Pykinimas	Vėmimas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Alopecija	Eritema
		Dilgėlinė	Niežėjimas
			Išbėrimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Nugaros skausmas
			Galūnių skausmas

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Astenija	Karščio pojūtis
			Krūtinės skausmas ne dėl širdies ligų
			Pakitęs vaistinio preparato skonis
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje
		Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Padidėjęs kreatinfosfokinazės MB aktyvumas kraujyje
		Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje
			Nusileidęs ST segmentas elektrokardiogramoje
			Pakitęs ST-T segmentas elektrokardiogramoje
			Padidėjusi mioglobino koncentracija kraujyje
			Padidėjęs neutrofilų skaičius
			Padidėjusi troponino koncentracija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauti duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų pobūdis paprastai yra panašus į klinikinių tyrimų duomenis.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Netupinantas:*

Dažnų nepageidaujamų reakcijų netupinantui – naujai fiksuoto derinio sudedamajai daliai – nepriskiriama.

##### *Palonosetronas:*

Buvo užregistruoti su 0,75 mg palonosetrono vartojimu susiję vidurių užkietėjimo su išmatų įstrigimu atvejai, kai ligonius prirėikė hospitalizuoti.

Be to, buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas, kaip akių patinimas, dusulys ir raumenų skausmas, vartojant geriamąjį palonosetroną, tačiau netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio kūrimo metu šios reakcijos nebuvo pastebėtos. Visos šios reakcijos pasireiškė nedažnai.

Labai retai buvo pranešta apie anafilaksiją ir anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas bei šoką pateikus į rinką į veną vartojamą palonosetroną. Tarp požymių gali būti dilgėlinė, niežėjimas, angioneurozinė edema, žemas kraujospūdis, gerklės suspaudimas, spaudimas krūtinėje, dusulys, sąmonės praradimas.

Vartojant vien palonosetroną, gauta pranešimų apie serotonininio sindromo atvejus. Tarp požymių gali būti drebulys, susijaudinimas, prakaitavimas, miokloniniai traukuliai, hipertoniškumas ir karščiavimas.

Akynzeo 235 mg/0,25 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui ir Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietųjų kapsulių saugumo duomenys buvo panašūs.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Remiantis patirtimi sveikiems tiriamiesiems vartojant 600 mg geriamojo netupitanto kartu su 1,50 mg palonosetrono, galimi ūminiai perdozavimo simptomai yra galvos skausmas, svaigulys, vidurių užkietėjimas, nerimas, stiprus bei greitas širdies plakimas, euforinė nuotaika ir kojų skausmas. Perdozavimo atveju reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir taikyti bendrąsias pagalbos bei stebėjimo priemones. Dėl netupitanto ir palonosetrono vėmimą slopinančio poveikio kitų vaistinių preparatų sukiamas vėmimas gali būti neveiksmingas. Dializės tyrimai nebuvo atliekami, tačiau manoma, kad dėl didelio palonosetrono ir netupitanto pasiskirstymo tūrio dializė nėra veiksmingas perdozavimo gydymo būdas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiemetikai ir pykinimą slopinantys vaistiniai preparatai, serotoninino (5-HT<sub>3</sub>) antagonistai; ATC kodas – A04AA55.

#### Veikimo mechanizmas

Netupitantas yra selektyvus žmogaus substancijos P ir (arba) neurokinino 1 (NK<sub>1</sub>) receptorių antagonistas.

Fosnetupitantas yra netupitanto provaistinis preparatas, kuris suleistas į veną greitai paverčiamas netupitantu (žr. 5.2 skyrių).

Palonosetronas yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas, kuriam būdingas stiprus afinitetas jungiantis prie šių receptorių ir menkas afinitetas arba jo visai nėra kitiems receptoriams. Chemoterapinės medžiagos, stimuliuodamos serotoninino išsiskyrimą iš plonosios žarnos enterochromafilinių ląstelių, sukelia pykinimą ir vėmimą. Tuomet serotonininas aktyvina 5-HT<sub>3</sub> receptorius, esančius ant klajoklio nervo aferentinių skaidulų, ir sukelia vėmimo refleksą.

Vėlesnis vėmimas yra susijęs su tachikinių šeimos neurokinino 1 (NK<sub>1</sub>) receptorių (gausiai pasiskirsčiusiais centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje) aktyvacija dalyvaujant substancijai P. *In vitro* ir *in vivo* tyrimais nustatyta, kad netupitantas slopina substancijos P sukiamą atsaką.

Netupitantas prasiskverbė pro kraujo ir smegenų barjerą ir susijungė su NK<sub>1</sub> receptoriais 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % ir 76,0 % dryžuotame kūne, praėjus atitinkamai 6, 24, 48, 72 ir 96 valandoms po 300 mg netupitanto dozės pavartojimo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų atskirų pagrindinių tyrimų metu buvo įrodyta, kad geriamojo Akynzeo vartojimas derinyje su deksametazonu padeda išvengti ūminio ir uždelsto pykinimo ir vėmimo, susijusio su labai ir vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija.

#### *Labai emetogeniškos chemoterapijos (HEC) tyrimas*

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai koduoto, kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 694 pacientai, metu buvo lyginamas geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono derinio vienkartinę dozių bei geriamojo palonosetrono vienkartinės dozės veiksmingumas ir saugumas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais (dozės mediana = 75 mg/m<sup>2</sup>). Akynzeo veiksmingumas buvo vertinamas

135 pacientams, kurie vartojo vienkartinę geriamąją dozę (300 mg netupitanto ir 0,5 mg palonosetrono) ir 136 pacientams, kurie vartojo tik geriamąją 0,5 mg palonosetrono dozę.

Akynzeo ir 0,5 mg palonosetrono grupėse taikomos gydymo schemos pateikiamos 2 lentelėje toliau.

## 2 lentelė. Gydymo geriamaisiais antiemetikais schema — HEC tyrimas

Gydymo schema	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 4-osios dienų
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanto + 0,5 mg palonosetrono) 12 mg deksametazono	8 mg deksametazono kartą per parą
Palonosetronas	0,5 mg palonosetrono 20 mg deksametazono	8 mg deksametazono du kartus per parą

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiško atsako (VA) dažnis (t. y., nėra emezės epizodų ir nereikia pagalbinių gydymo priemonių) per 120 valandų (bendroje fazėje) po labai emetogeniškos chemoterapijos pradžios.

Pagrindinių šio tyrimo rezultatų suvestinė pateikiama 3 lentelėje toliau.

## 3 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg palonosetrono N = 136 %	p reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis			
Visiškas atsakas			
Bendroji fazė <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys			
Visiškas atsakas			
Ūminė fazė <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Vėlyvoji fazė <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Nėra vėmimo			
Ūminė fazė	98,5	89,7	0,007
Vėlyvoji fazė	91,9	80,1	0,006
Bendroji fazė	91,1	76,5	0,001
Nėra reikšmingo pykinimo			
Ūminė fazė	98,5	93,4	0,050
Vėlyvoji fazė	90,4	80,9	0,004
Bendroji fazė	89,6	79,4	0,021

<sup>‡</sup> Ūminė fazė: nuo 0 iki 24 valandų po gydymo cisplatiną.

<sup>†</sup> Vėlyvoji fazė: nuo 25 iki 120 valandų po gydymo cisplatiną.

<sup>§</sup> Bendroji fazė: nuo 0 iki 120 valandų po gydymo cisplatiną.

### Vidutiniškai emetogeniškos chemoterapijos (MEC) tyrimas

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo, geresnio veiksmingumo ir saugumo klinikinio tyrimo metu buvo lyginamas vienkartinės geriamojo Akynzeo dozės bei vienkartinės 0,5 mg geriamojo palonosetrono dozės veiksmingumas ir saugumas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems pagal schemą buvo atliekamas gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu pirmasis ciklas solidiniam piktybiniam navikui gydyti. Tyrimo metu chemoterapija

antraciklino ir ciklofosfamido preparatais buvo laikoma vidutiniškai emetogeniška. Atnaujintose dabartinėse gairėse šios gydymo schemos laikomos labai emetogeniškoms. Visi pacientai vartojo geriamąją vienkartinę deksametazono dozę.

#### 4 lentelė. Gydymo geriamaisiais antiemetikais režimas — HEC tyrimas

Gydymo schema	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 3-iosios dienos
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanto + 0,5 mg palonosetrono) 12 mg deksametazono	Jokio antiemetinio gydymo
Palonosetronas	0,5 mg palonosetrono 20 mg deksametazono	Jokio antiemetinio gydymo

Pasibaigus 1-ajam ciklui, pacientai turėjo galimybę dalyvauti išplėstiniame kartotinių ciklų tyrime, taikant tokią pačią gydymo schemą, kaip ir 1-ojo ciklo metu. Nei vienam pacientui iš anksto nebuvo apribotas kartotinių iš eilės einančių ciklų skaičius. Iš viso 1 450 pacientų (Akynzeo n = 725; palonosetrono n = 725) vartojo tiriamuosius vaistinius preparatus. Iš jų 1 438 pacientai (98,8 %) baigė 1-ąjį gydymo ciklą, o 1 286 pacientai (88,4 %) toliau tęsė gydymą kartotinių ciklų tęstinės fazės metu. Iš viso 907 pacientai (62,3 %) baigė gydymą kartotinių gydymo ciklų tęstinės fazės metu, dalyvaudami iki aštuonių gydymo ciklų.

Iš viso 714 pacientai (99,9 %) buvo gydomi ciklofosfamidu. Visi pacientai papildomai buvo gydomi doksorubicinu (68,0 %) arba epirubicinu (32,0 %).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo VA dažnis vėlyvosios fazės metu, nuo 25 iki 120 valandų laikotarpiu po chemoterapijos pradžios.

Pagrindinių šio tyrimo rezultatų suvestinė pateikiama 5 lentelėje toliau.

#### 5 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija antraciklinu ir ciklofosfamidu, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg palonosetrono N = 725 %	p reikšmė*
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis:</b>			
Visiškas atsakas			
Vėlyvoji fazė <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
<b>Antrinės vertinamosios baigtys:</b>			
Visiškas atsakas			
Ūminė fazė <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Bendroji fazė <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Nėra vėmimo			
Ūminė fazė	90,9	87,3	0,025
Vėlyvoji fazė	81,8	75,6	0,004
Bendroji fazė	79,8	72,1	<0,001
Nėra reikšmingo pykinimo			
Ūminė fazė	87,3	87,9	Nereikšm.
Vėlyvoji fazė	76,9	71,3	0,014
Bendroji fazė	74,6	69,1	0,020

\* p reikšmė apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* testą, stratifikuojant pagal amžiaus klasės ir regioną.

<sup>‡</sup> Ūminė fazė: nuo 0 iki 24 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu.

<sup>†</sup> Vėlyvoji fazė: nuo 25 iki 120 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu.

<sup>§</sup> Bendroji fazė: nuo 0 iki 120 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu.

Pacientai toliau tęsė gydymą kartotinių ciklų tęstinės fazės metu, dalyvaudami iki 7 papildomų chemoterapijos ciklų. Akynzeo antiemetinis poveikis išliko kartotinių ciklų metu pacientams, kurie toliau jį vartojo kiekvieno ciklo metu.

Pykinimo ir vėmimo poveikis pacientų kasdieniniam gyvenimui buvo vertinamas pagal vėmimo poveikio kasdieniniam gyvenimui vertinimo indeksą (angl. *Functional Living Index-Emesis*, FLIE). Pacientų dalis, kuriems iš viso nebuvo poveikio kasdieniniam gyvenimui, buvo 6,3 % didesnė ( $p$  reikšmė = 0,005) Akynzeo grupėje (78,5%) nei palonosetrono grupėje (72,1 %).

*Kartotinių ciklų saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, gydyti labai arba vidutiniškai emetogeniška chemoterapija*

Atskirame tyrime iš viso 413 pacientai, kuriems buvo taikoma pradinis ir kartotiniai chemoterapijos ciklai (įskaitant karboplatiną, cisplatiną, oksaliplatiną ir doksorubicino režimus), atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo Akynzeo ( $n = 309$ ) arba aprepitantą ir palonosetroną ( $n = 104$ ). Saugumas ir veiksmingumas išliko visų ciklų metu.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Akynzeo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis pykinimo bei vėmimo, kurį sukelia chemoterapija, profilaktikai (pediatrinė tyrimų plano nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai). Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

#### *Netupitantas*

Duomenų apie netupitanto absoliutų biologinį prieinamumą žmogaus organizme nėra; remiantis dviejų tyrimų, kurių metu netupitantas buvo leidžiamas į veną, duomenimis, biologinis prieinamumas žmogaus organizme yra didesnis nei 60 %.

Vienkartinės geriamosios dozės tyrimų metu netupitanto koncentracija buvo matuojamas plazmoje nuo dozės pavartojimo praėjus nuo 15 minučių iki 3 valandų. Koncentracija plazmoje susidarė įvykus pirmos eilės absorbcijos procesui ir  $C_{max}$  pasiekė maždaug po 5 valandų.  $C_{max}$  ir AUC rodikliai didėjo daugiau nei proporcingai, vartojant nuo 10 mg iki 300 mg dozes.

82 sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 300 mg netupitanto dozę, didžiausia netupitanto koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $486 \pm 268$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), o laiko, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $T_{max}$ ), mediana buvo 5,25 valandos, AUC buvo  $15032 \pm 6858$  val.ng/ml. Jungtinės analizės duomenimis, moterims netupitanto ekspozicija buvo didesnė nei vyrams;  $C_{max}$  padidėjo 1,31 karto, AUC padidėjo 1,02 karto ir pusinės eliminacijos laikas padidėjo 1,36 karto. Pavalgius labai riebaus maisto, netupitanto  $AUC_{0-\infty}$  ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 1,1 karto ir 1,2 karto.

#### *Fosnetupitantas*

Suleidus vienkartinę Akynzeo dozę 30 minučių trukmės infuzija sveikiems tiriamiesiems ir vėžiu sergantiems pacientams, fosnetupitanto  $C_{max}$  buvo pasiekta infuzijos pabaigoje, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo mažiau nei 1 valanda. Per 30 minučių po infuzijos pabaigos fosnetupitanto koncentracija sumažėjo iki mažiau kaip 1 %  $C_{max}$ . Netupitanto ir palonosetrono farmakokinetikos parametrai buvo panašūs kaip ir Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietųjų kapsulių.

### **6 lentelė. FK parametrai (vidurkis ir % VK), suleidus vienkartinę Akynzeo miltelių infuzinio tirpalo koncentratui dozę sveikiems savanoriams (SS) ir vėžiu sergantiems pacientams**

		<b>Fosnetupitantas</b>	<b>Netupitantas</b>	<b>Palonosetronas<sup>2</sup></b>
$C_{max}$ (ng/ml)	SS	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacientai	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{max}^1$ (h)	SS	0,5 (0,25-0,5)	0,5 (0,5, 0,4)	0,55
	Pacientai	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,5, 4)	0,6 (0,5-6)
AUC (ng*h/ml)	SS	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)

	Pacientai	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	SS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacientai	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> mediana (min., maks.); <sup>2</sup> i.v. boliusas SS

Pacientų fosnetupitanto  $C_{max}$  ir AUC buvo mažesnė nei sveikų tiriamųjų, nors sisteminė netupitanto ekspozicija buvo panaši.

Didinant fosnetupitanto dozę nuo 17,6 mg iki 353 mg, sveikų tiriamųjų organizme sisteminė fosnetupitanto ekspozicija didėjo proporcingai dozei.

### *Palonosetronas*

Išgertas palonosetronas yra gerai absorbuojamas, o jo absoliutus biologinis prieinamumas pasiekia 97 %. Išgėrus vienkartinę palonosetrono dozę, naudojant buferinį tirpalą, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC<sub>0-∞</sub>) buvo proporcingas dozei, vartojant 0,3-80 µg/kg dozes sveikiems tiriamiesiems.

36 sveikiems tiriamiems vyrams ir moterims išgėrus vienkartinę 0,5 mg palonosetrono dozę, didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), o laikas, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $T_{max}$ ), buvo  $5,1 \pm 1,7$  valandos. Tiriamų moterų ( $n = 18$ ) vidutinis AUC buvo 35 % didesnis, o vidutinė  $C_{max}$  buvo 26 % didesnė nei tiriamų vyrų ( $n = 18$ ). 12 vėžiū sergančiųjų pacientų išgėrus vienkartinę 0,5 mg palonosetrono dozę likus vienai valandai iki chemoterapijos,  $C_{max}$  buvo  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml ir  $T_{max}$  buvo  $5,1 \pm 5,9$  valandos. Vėžiū sergantiems pacientams AUC buvo 30 % didesnė nei sveikiems tiriamiesiems. Labai riebus maistas išgerto palonosetrono  $C_{max}$  ir AUC įtakos neturėjo.

### Pasiskirstymas

#### *Netupitantas*

Išgėrus vienkartinę 300 mg dozę vėžiū sergantiems pacientams, netupitanto pasiskirstymas buvo apibūdinamas pagal dvikamerinį modelį su apskaičiuotu vidutiniu sisteminiu klirensu 20,5 l/val. ir dideliu paskirstymo tūriu centrinėje kameroje (486 l). > 99 % netupitanto ir jo dviejų pagrindinių metabolitų, M1 ir M3, prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, kai koncentracijos svyruoja nuo 10 iki 1 500 ng/ml. > 97 % trečiojo pagrindinio metabolito, M2, prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

#### *Fosnetupitantas*

Vidutinis  $\pm$  SN fosnetupitanto pasiskirstymo tūris ( $V_z$ ) sveikų tiriamųjų ir pacientų organizme buvo atitinkamai  $124 \pm 76$  l ir  $296 \pm 535$  l. Fosnetupitanto jungimasis prie žmogaus kraujo plazmos baltymų sudarė 92 % esant 1 mikromoliui ir 95 % esant 10 mikromolių. Laisvoji frakcija buvo nuo 5 % iki 8 %.

#### *Palonosetronas*

Palonosetrono pasiskirstymo tūris yra maždaug  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Apie 62 % palonosetrono prisijungia prie plazmos baltymų.

### Biotransformacija

#### *Netupitantas*

Išgėrus 30 mg ir didesnes netupitanto dozes, žmogaus kraujo plazmoje buvo aptikti trys metabolitai (M1, desmetilo darinys; M2, N-oksido darinys; M3, OH-metilo darinys). *In vitro* metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP3A4 ir, kiek mažiau, CYP2D6 bei CYP2C9 izofermentai dalyvauja netupitanto metabolizme. Išgėrus vienkartinę 300 mg netupitanto dozę, per 96 valandas po dozės pavartojimo vidutinės netupitanto koncentracijos plazmoje ir radioaktyvumo plazmoje santykis svyravo nuo 0,13 iki 0,49. Šis santykis priklausė nuo laiko ir jo reikšmės palaipsniui mažėjo praėjus daugiau nei 24 val. po dozės pavartojimo, tai rodo, kad netupitantas yra greitai metabolizuojamas. Vidutinė  $C_{max}$  sudarė atitinkamai maždaug 11 %, 47 % ir 16 % M1, M2 ir M3 pirmtakų  $C_{max}$ . M2 AUC buvo mažiausia, palyginti su pirmtako AUC (14 %), tuo tarpu M1 ir M3 AUC sudarė atitinkamai maždaug 29 % ir

33 % pirmtakų AUC. M1, M2 ir M3 metabolitai buvo farmakologiškai veiklūs gyvūnų farmakodinamiame modulyje, M3 buvo aktyviausias, o M2 buvo mažiausiai aktyvus.

#### *Fosnetupitantas*

Fosnetupitantas *in vivo* yra greitai paverčiamas netupitantu metabolinės hidrolizės būdu. Pacientams, kuriems į veną buvo leidžiama Akynzeo 235 mg/0,25 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui, netupitanto ekspozicija buvo 17 kartų didesnė už fosnetupitanto ekspoziciją, vertinant pagal jų AUC santykį. Iš išsiskyrusio netupitanto greitai susidarė metabolitai M1, M2 ir M3. Pacientų metabolitų M1, M2 ir M3 ekspozicija sudarė 32 %, 21 % ir 28 % netupitanto ekspozicijos, vertinant pagal jų AUC santykį. M1, M2, ir M3  $t_{\max}$  mediana buvo atitinkamai 12, 2 ir 12 valandų.

#### *Palonosetronas*

Palonosetronas pašalinamas iš organizmo keliais būdais, maždaug 50 % jo metabolizuojama į du pirminius metabolitus: N-oksido-palonosetroną ir 6-S-hidroksi-palonosetroną. Kiekvieno iš šių metabolitų antagonistinis aktyvumas 5-HT<sub>3</sub> receptorių atžvilgiu sudaro mažiau nei 1 % palonosetrono aktyvumo. *In vitro* metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP2D6 ir, kiek mažiau, CYP3A4 bei CYP1A2 izofermentai dalyvauja palonosetrono metabolizme. Tačiau reikšmingų skirtumų tarp CYP2D6 substratų veiklių ir neveiklių metabolitų klinikinių farmakokinetikos rodiklių nėra.

#### Eliminacija

##### *Netupitantas*

Pavartojus vienkartinę Akynzeo dozę, netupitantas iš organizmo pasišalina daugiaeksponentiniu būdu, vėžiu sergančių pacientų organizme vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 88 valandos. Pasišalinimas per inkstus nėra reikšmingas su netupitantu susijusių elementų šalinimo būdas. Su šlapimu išsiskirianti nepakitusi išgertos netupitanto dozės frakcija sudaro vidutiniškai mažiau nei 1 %; iš viso atitinkamai 3,95 % ir 70,7 % radioaktyvios dozės pasišalino su šlapimu ir išmatomis. Maždaug pusė išgerto pažymėto [14C] netupitanto radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir išmatomis per 120 dozavimo valandų. Išsiskyrimas abiem būdais buvo pasibaigęs praėjus 29–30 dienų po dozės pavartojimo.

##### *Fosnetupitantas*

Suleidus Akynzeo 235 mg/0,25 mg miltelius infuzinio tirpalo koncentratui į veną, fosnetupitanto koncentracija plazmoje mažėjo pagal biekspontentinį profilį. Praėjus 30 minučių po infuzijos pabaigos, vidutinė fosnetupitanto koncentracija plazmoje buvo mažesnė kaip 1 %  $C_{\max}$ .

##### *Palonosetronas*

Šešioms sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 0,75 mg žymėto [14C] palonosetrono dozę, nuo 85 % iki 93 % bendro radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir nuo 5 % iki 8 % pasišalino su išmatomis. Su šlapimu išskiriamo nepakitusio palonosetrono kiekis sudarė maždaug 40 % pavartotos dozės. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus 0,5 mg palonosetrono kapsules, galutinis pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) buvo  $37 \pm 12$  valandų (vidurkis  $\pm$  SD), o vėžiu sergančiųjų pacientų  $t_{1/2}$  buvo  $48 \pm 19$  valandų. Suleidus į veną vieną maždaug 0,75 mg palonosetrono dozę sveikiems tiriamiesiems, bendras palonosetrono pašalinimas iš organizmo buvo  $160 \pm 35$  ml/val./kg (vidurkis  $\pm$  SD), o inkstų klirensas buvo  $66,5 \pm 18,2$  ml/val./kg.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi kepenų funkcija

##### *Netupitantas*

Didžiausia netupitanto koncentracija ir bendra ekspozicija buvo padidėjusi tiriamiesiems, sergantiems lengvu ( $n = 8$ ), vidutinio sunkumo ( $n = 8$ ) ir sunkiu ( $n = 2$ ) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su atitinkančiais sveikais tiriamiesiems, nors buvo aiškus individualus kintamumas tiek sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tiek sveikiems tiriamiesiems. Netupitanto ekspozicija ( $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  ir  $AUC_{0-\infty}$ ) buvo atitinkamai 11 %, 28 % ir 19 % didesnė tiriamiesiems, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, ir 70 %, 88 % ir 143 % didesnė tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo



kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su ekspozicija atitinkantiems sveikiems tiriamiesiems. Taigi, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ( $\geq 9$  balai pagal *Child-Pugh* skalę), nepakanka.

#### *Palonosetronas*

Sutrikusi kepenų funkcija reikšmingos įtakos bendram palonosetrono pašalinimui iš organizmo, palyginti su sveikais pacientais, neturi. Nors pacientų, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, galutinės palonosetrono pusinės eliminacijos laikas ir vidutinė sisteminė ekspozicija yra padidėjusi, dozės mažinti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

#### *Netupitantas*

Specialių tyrimų, skirtų netupitanto poveikiui pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, įvertinti, neatlikta. ADME tyrimo metu mažiau nei 5 % visų su netupitantu susijusių medžiagų išsiskyrė su šlapimu ir mažiau nei 1 % netupitanto dozės pašalino nepakitusi su šlapimu, todėl pavartojus vienkartinę dozę, netupitanto ar metabolitų susikaupimas būtų nereikšmingas. Be to, populiacijos farmakokinetikos tyrimas koreliacijos tarp netupitanto farmakokinetikos rodiklių ir inkstų disfunkcijos žymenų neparodė.

#### *Palonosetronas*

Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos palonosetrono farmakokinetikai neturi. Bendra į veną vartojamo palonosetrono sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 28 % pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Populiacijos farmakokinetikos tyrimo metu pacientams, kuriems kreatinino klirensas ( $CL_{CR}$ ) buvo sumažėjęs, taip pat sumažėjo palonosetrono klirensas, tačiau šis sumažėjimas palonosetrono ekspozicijos reikšmingai nepakeistų.

Todėl Akynzeo galima skirti nekoreguojant dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams nebuvo įvertintas nei netupitantas, nei palonosetronas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### *Palonosetronas*

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad vartojant tik labai dideles palonosetrono koncentracijas gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimo potencialo trukmė. Mėnesio trukmės kartotinės geriamojo vaistinio preparato dozės toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu buvo stebima su palonosetronu susijusi spermatogeninio epitelio degeneracija. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio neštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaistinio preparato prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 4.6 skyrių). Palonosetronas nėra mutageniškas. Žiurkėms (bet ne pelėms), dvejus metus kas dieną davus dideles palonosetrono dozes (kiekvienos dozės ekspozicija buvo ne mažiau nei 15 kartų didesnė už ekspoziciją žmogui), padidėjo kepenų navikų, endokrininių neoplazmų (skydliaukės, hipofizės, kasos, antinksčių šerdinės dalies) bei odos navikų skaičius. Veikimo mechanizmai nėra visiškai žinomi, tačiau kadangi buvo duodamos didelės dozės, o vaistinis preparatas skirtas vienkartiniam vartojimui žmonėms, šie duomenys nėra laikomi klinikiškai reikšmingais.

### *Netupitantas ir jo derinys su palonosetronu*

Farmakologinio saugumo ir vienkartinę bei kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Fosfolipidozė (putoti makrofagai) buvo pastebėta davus kartotines netupitanto dozes žiurkėms ir šunims. Pasveikus poveikis buvo grįžtamas arba dalinai grįžtamas. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad tik vartojant netupitanto ir jo metabolitų kartu su labai didelėmis palonosetrono koncentracijomis, gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimo potencialo trukmė. Reprodukciniai tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo netupitanto poveikio vaisingumui, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Organogenezės metu triušiams kasdien davus 10 mg/kg per parą netupitanto, dažniau buvo pastebėti su vaisiaus pozicija susijusios galūnių ir letenų formavimosi ydos, susiliejęs krūtinkaulis bei pridėtinės plaučio skilties agenezė. Bandomajame dozių intervalo nustatymo tyrime su triušiais 30 mg/kg/parą grupėje keturiems vienos vados embrionams nustatytas nesuaugęs gomurys, mikroftalmija ir afakija. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie netupitanto prasiskverbimą per placentą ir išsiskyrimą į gyvūnų pieną nėra. Netupitantas nėra mutageniškas.

### *Fosnetupitantas*

Žiurkėms kasdien suleidžiant į veną fosnetupitanto (esant 3 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), organogenezės laikotarpiu buvo uždelsta gaktos osifikacija. Žiurkėms kasdien suleidžiant iki 13 mg/kg fosnetupitanto (esant 2 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), poveikio embriono ar vaisiaus vystymuisi nepastebėta. Dėl ribotų duomenų apie sisteminę fosnetupitanto ekspoziciją vaikingoms žiurkėms neįmanoma palyginti fosnetupitanto ekspozicijos žiurkėms ir žmonėms pagal AUC. Triušiams kasdien suleidžiant į veną 6 mg/kg fosnetupitanto per parą ir daugiau (esant 9 kartus didesnei už žmogaus fosnetupitanto AUC ir 0,4 karto didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę) organogenezės laikotarpiu, pastebėtas rezorbcijų padažnėjimas. Triušiams suleidžiant 3 mg/kg per parą (esant 5,4 karto didesnei už žmogaus fosnetupitanto AUC ir 0,4 karto didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), poveikio nepastebėta. Žiurkėms kasdien suleidžiant į veną 39 mg/kg fosnetupitanto (esant 3 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę) organogenezės ir laktacijos laikotarpiu, nustatytas mažesnis jauniklių kūno svoris nuo atsivedimo iki brandos ir uždelstas fizinis vystymasis (ausies kaušelio atsiskyrimas, atsimerkimas ir apyvarpės atsiskyrimas). Šis poveikis buvo susijęs su toksiniu poveikiu vaikingai patelei (sumažėjęs svorio augimas ir maisto vartojimas). Suleidžiant 13 mg/kg per parą (esant 2 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), poveikio jaunikliams arba patelėms nepastebėta.

### *Fosnetupitanto ir palonosetrono derinys*

Triušiams leidžiant į veną arba į arteriją: iš klinikinių požymių pastebėta labai lengva arba lengva eritema. Mikroskopinio tyrimo metu jokių pakitimų nepastebėta.

Triušiams suleidus šalia venos (netyčinis pavartojimas klinikoje / nesėkmingas pavartojimas): iš klinikinių požymių pastebėta labai lengva arba lengva eritema ir labai lengva edema. Mikroskopinio tyrimo metu nustatytas lėtinis tikrosios odos uždegimas (nuo lengvo iki vidutinio sunkumo) ir epidermio hiperplazija (nuo minimalios iki lengvos).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis  
Dinatrio edetatas (E386)  
Natrio hidroksidas (E524) (pH koreguoti)  
Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (1M pH koreguoti)

### 6.2 Nesuderinamumas

Akynzeo milteliai infuzinio tirpalo koncentratui nesuderinami su jokiais tirpalais, kuriuose yra divalenčių kationų (pvz.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), įskaitant Hartmano ir Ringerio laktato tirpalus.

Akynzeo miltelių infuzinio tirpalo koncentratui negalima lašinti tuo pačiu metu arba maišyti su kitomis į veną vartojamomis medžiagomis, priedais ar vaistiniais preparatais, nebent būtų įrodytas jų suderinamumas. Jei ta pati intraveninė linija naudojama nuosekliai kelių skirtingų vaistinių preparatų infuzijai, prieš Akynzeo infuziją ir po jos liniją reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

### 6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

Paruoštą ir praskiestą tirpalą laikyti žemesnėje kaip 25° C temperatūroje.

Paruoštą vaistinį preparatą reikia iš karto praskiesti. Paruošus ir praskiedus cheminis, fizinis ir mikrobiologinis stabilumas išlieka 24 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienadoziai 50 ml stiklo flakonai, užkimšti 20 mm guminiiais kamščiais ir užsandarinti 20 mm aliumininiais dangteliais.  
Pakuotėse yra po 1 flakoną.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant Akynzeo reikia paruošti ir tada praskiesti.

#### Akynzeo ruošimas

1 veiksmas	Aseptiškai suleiskite į flakoną 20 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Tirpiklį suleiskite į flakoną palei flakono sienelę, o ne čiurkšle, kad neputotų. Švelniai pasukite flakoną 3 minutes. Miltelius reikia ištirpinti prieš skiedžiant tirpalą infuziniame maišelyje.
2 veiksmas	Aseptiškai paruoškite infuzinį flakoną arba maišelį, užpildytą 30 ml 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
3 veiksmas	Praskiesti reikia iš karto po paruošimo (pagal 1 veiksmą). Aseptiškai įtraukite iš AKYNZEO flakono visą paruošto tirpalo tūrį ir perkelkite jį į infuzinį flakoną arba

	maišelį, kuriame yra 30 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, kad visas tūris būtų 50 ml.
4 veiksmas	Atsargiai pavartykite flakoną arba maišelį, kol jo turinys visiškai ištirps.
5 veiksmas	Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar galutiniame praskiestame tirpale nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Pastebėję dalelių ir (arba) spalvos pokyčių, flakoną arba maišelį išmeskite.

Akynzeo negalima ruošti arba maišyti su tirpalais, kurių fizinis ir cheminis suderinamumas nebuvo nustatytas (žr. 6.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
 Damastown  
 Mulhuddart  
 Dublin 15  
 Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1001/003

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gegužės 27 d.  
 Paskutinio perregistravimo data 2020 m. Sausio 9 d

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 20 ml flakone yra 235 mg fosnetupitanto (chlorido hidrochlorido pavidalu), atitinkančio 197,5 mg netupitanto, ir 0,25 mg palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

Kiekviename koncentrato tirpalui ml yra 11,75 mg fosnetupitanto, atitinkančio 9,87 mg netupitanto, ir 0,0125 mg palonosetrono

Praskiedus 1 ml tirpalo yra 4,7 mg fosnetupitanto, atitinkančio 3,95 mg netupitanto, ir 0,005 mg palonosetrono.

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra maždaug 24,4 mg natrio.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, galutiniame tirpale yra maždaug 202 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Akynzeo skirtas suaugusiesiems:

- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai emetogeniška vėžio chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, profilaktikai;
- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 235 mg/0,25 mg (vieno koncentrato flakono turinys, praskiedus), kurią reikia suleisti infuzija per 30 minučių, pradedant likus maždaug 30 minučių iki kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžios (žr. 6.6 skyrių).

Užbaigus infuziją, infuzinę liniją reikia praplauti tuo pačiu nešiklio tirpalu, kad būtų suvartota visa vaistinio preparato dozė.

Rekomenduojamą geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su fosnetupitanto ir palonosetrono hidrochlorido deriniu (žr. 4.5 skyrių ir klinikinių tyrimų metu vartojamų vaistinių preparatų schemą 5.1 skyriuje).

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems pacientams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Reikia atsargiai vartoti šį vaistinį preparatą vyresniems nei 75 metų pacientams, nes veikliųjų medžiagų pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir vartojimo patirties šioje populiacijoje nepakanka.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba sunkus, dozės koreguoti nereikia. Netupitanto ekskrecija per inkstus yra nereikšminga. Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingo poveikio palonosetrono farmakokinetiniams rodikliams neturi. Į veną leidžiamo palonosetrono bendra sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 28 % pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Palonosetrono ir netupitanto farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama hemodializė, neištirta, duomenų apie fosnetupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio veiksmingumą ar saugumą šiems pacientams nėra. Todėl šiems pacientams reikia vengti vartoti šio vaistinio preparato.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (5-8 balai pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ( $\geq 9$  balai pagal *Child-Pugh* skalę), nepakanka. Kadangi pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, šio vaistinio preparato vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia netupitanto ekspozicija, šiems pacientams vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Vaikų populiacija*

Akynzeo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą reikia leisti į veną. Pageidautina, kad būtų suleidžiama į veną per 30 minučių, nenutrūkstamos intraveninės infuzijos būdu (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Vidurių užkietėjimas

Kadangi palonosetronas gali sulėtinti turinio slinkimą storojoje žarnoje, pacientus, kuriems buvo pasireiškęs vidurių užkietėjimas arba poūmio žarnų nepraeinamumo požymiai, po vaistinio preparato vartojimo reikia stebėti (žr. 4.8 skyrių).

### Serotonino sindromas

Vartojant 5-HT<sub>3</sub> antagonistus vienus arba kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius [SSRI] ir serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius [SNRI]), buvo pranešta apie serotonino sindromo atvejus. Patartina tinkamai stebėti, ar pacientams nepasireiškia į serotonino sindromą panašių simptomų (žr. 4.8 skyrių).

## QT intervalo pailgėjimas

Buvo atliktas EKG tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki suaugę savanoriai vyrai ir moterys, vartojantys per burną 200 mg arba 600 mg netupitanto dozę kartu su atitinkamai, 0,5 mg arba 1,5 mg geriamojo palonosetrono doze. Tyrimas neparodė kliniškai reikšmingo poveikio EKG rodikliams: placebo ir prieš pradėdant gydymą koreguoto QTc intervalo didžiausias taškinis įvertis buvo 7,0 ms (vienpusė viršutinė 95 % pasikliautinoji riba – 8,8 ms), stebimas praėjus 16 valandų po didesnių nei terapinių dozių (netupitanto 600 mg ir palonosetrono 1,5 mg) pavartojimo. Placebu ir prieš pradėdant gydymą koreguoto QTc intervalo taškinių įverčių viršutinė 95 % pasikliautinoji riba pastoviai buvo 10 ms ribose visais laiko momentais per 2 paras po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo.

Tačiau kadangi netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio sudėtyje yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas, jį reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, arba pacientams, kurių QT intervalas yra pailgėjęs arba gali pailgėti. Tokios aplinkybės būna pacientams, kuriems patiems ar kurių kraujo giminaičiams anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas, kuriems pasireiškia elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmija, laidumo sutrikimai, taip pat pacientams, kurie vartoja vaistinius preparatus nuo aritmijos ar kitus vaistinius preparatus, skatinančius QT intervalo pailgėjimą ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Hipokalemiją ir hipomagnezemiją reikia koreguoti prieš vartojant vaistinį preparatą.

Kelias dienas po chemoterapijos šio vaistinio preparato negalima vartoti pykinimui ir vėmimui išvengti, jei tai nėra susiję su kitos chemoterapijos skyrimu.

Jis turi būti nevartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti po chemoterapijos.

Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, nepakanka, todėl šį vaistinį preparatą jiems reikia skirti atsargiai.

Šį vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu per burną vartojantiems veikliašias medžiagas, kurias metabolizuoja pirmiausia CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra siaura (žr. 4.5 skyrių).

## Chemoterapiniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP3A4 substratai

Netupitantas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, galintis padidinti chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, pvz., docetakselio, ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių). Todėl pacientus reikia stebėti dėl padidėjusio chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, įskaitant irinotekaną, toksinio poveikio. Be to, netupitantas gali turėti įtakos chemoterapinių vaistinių preparatų, kurie aktyvuojami metabolizmo metu dalyvaujant CYP3A4, veiksmingumui.

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra maždaug 24,4 mg natrio, tai atitinka 1,22 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, galutinio tirpalo dozėje yra maždaug 202 mg natrio, tai atitinka 10,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Farmakokinetinė sąveika

Suleistas į veną fosnetupitantas greitai paverčiamas netupitantu. Suleidus fosnetupitanto į veną, tikėtina sąveika su kitais vaistiniais preparatais, pvz., su veikliosiomis medžiagomis, kurios sąveikauja su geriamuoju netupitantu. Ši informacija gauta atliekant tyrimus su geriamuoju netupitantu ir tyrimus su intraveniniu fosnetupitantu.

Iš žmogaus organizmo netupitantas daugiausiai šalinamas kepenyse vykstančio metabolizmo metu, dalyvaujant CYP3A4, bei nežymiai šalinamas per inkstus. Žmonėms vartojant 300 mg dozę, netupitantas yra CYP3A4 substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius. Palonosetronas iš organizmo šalinamas inkstų ekskrecijos ir metabolizmo būdu, dalyvaujant įvairiems CYP fermentams. Palonosetroną daugiausiai metabolizuoja CYP2D6, šiek tiek CYP3A4 ir CYP1A2 izofermentai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas palonosetronas citochromo P450 izofermentų aktyvumo neslopina ir nedidina.

#### Geriamojo netupitanto sąveika su geriamuoju palonosetronu

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono nepastebėta.

#### Sąveika su CYP3A4 substratais

##### *Deksametazonas*

Vienkartinė geriamoji 300 mg netupitanto dozė arba vienkartinė intraveninė 235 mg fosnetupitanto dozė, vartojama pagal schemą kartu su deksametazonu (20 mg 1-ąją dieną, paskui po 8 mg du kartus per parą nuo 2-osios dienos iki 4-osios dienos), reikšmingai padidino deksametazono ekspoziciją priklausomai nuo laiko ir dozės. Kartu vartojama 300 mg netupitanto arba 235 mg fosnetupitanto dozė padidino deksametazono AUC<sub>84-∞</sub> (4-ąją dieną) 2,4 karto. Kartu su deksametazonu vartojamo netupitanto farmakokinetiniai duomenys nepakito.

Taigi, geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su fosnetupitanto ir palonosetrono hidrochlorido deriniu (žr. 4.2 skyrių).

##### *Chemoterapiniai vaistiniai preparatai (docetakselis, etopozidas, ciklofosfamidai)*

Pavartojus kartu su netupitanto / palonosetrono kapsulėmis, docetakselio ir etopozido ekspozicija padidėjo atitinkamai 37 % ir 21 %. Pavartojus kartu su netupitantu, nuoseklus poveikio ciklofosfamidui nepastebėta.

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Netupitanto / palonosetrono kapsulės, vartojamos kartu su vienkartinę geriamąja 60 µg etinilestradiolio ir 300 µg levonorgestrelio doze, reikšmingo poveikio etinilestradiolio AUC nesukėlė, o levonorgestrelio AUC padidino 1,4 karto; klinikinis poveikis hormoninių kontraceptikų veiksmingumui yra mažai tikėtinas. Reikšmingų netupitanto ir palonosetrono farmakokinetikos pokyčių nepastebėta.

##### *Eritromicinas ir midazolamas*

Eritromicino ir midazolamo ekspozicija padidėjo atitinkamai maždaug 1,3 ir 2,4 karto, kiekvieną iš jų pavartojus kartu su per burną vartojamu netupitantu. Šis poveikis kliniškai nebuvo reikšmingas. Netupitanto farmakokinetiniams rodikliams kartu vartojamas midazolamas ar eritromicinas įtakos neturėjo. Reikia atsižvelgti į midazolamo arba kitų benzodiazepinų (alprazolamo, triazolamo), metabolizuojamų CYP3A4, padidėjusios koncentracijos plazmoje galimą poveikį, kai šios veikliosios medžiagos skiriamos kartu su netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido deriniu.

#### Serotoninerginiai vaistiniai preparatai (pvz., SSRI ir SNRI)

Vartojant 5-HT<sub>3</sub> antagonistus kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant SSRI, pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksaminą, citalopramą arba escitalopramą, ir SNRI, pvz., venlafaksiną arba duloksetiną), buvo pranešta apie serotonino sindromo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis Akynzeo farmakokinetikai

Netupitantą daugiausia metabolizuoja fermentas CYP3A4; todėl jo vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina arba skatina CYP3A4 aktyvumą, gali turėti įtakos netupitanto koncentracijai plazmoje. Taigi, reikia atidžiai apsvarstyti, ar galima jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais



(pvz., ketokonazolu) ir reikia vengti jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu). Taip pat šį vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu per burną vartojantiems veikliąsias medžiagas, kurių terapinė platuma yra siaura ir kurias metabolizuoja pirmiausia CYP3A4, pvz., ciklosporiną, takrolimužą, sirolimužą, everolimužą, alfentanilį, diergotaminą, ergotaminą, fentanilį ir chinidiną.

#### Ketokonazolo ir rifampicino poveikis

CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu su per burną vartojamomis netupitanto / palonosetrono kapsulėmis padidino netupitanto AUC 1,8 karto ir  $C_{max}$  1,3 karto, palyginti su vien Akynzeo vartojimu. Kartu vartojamas ketokonazolas palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturėjo. CYP3A4 induktoriaus rifampicino vartojimas kartu su vien per burną vartojamu Akynzeo sumažino netupitanto AUC 5,2 karto ir  $C_{max}$  2,6 karto. Kartu vartojamas rifampicinas palonosetrono farmakokinetikai įtakos neturėjo. Taigi, reikia atidžiai apsvarstyti, ar galima jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) ir reikia vengti jį skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu).

#### Papildoma sąveika

Mažai tikėtina, kad fosnetupitanto / palonosetrono koncentratas infuziniam tirpalui sąveikautų su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai. Netupitantas nėra P-gp substratas. Netupitantą vartojant 12 dienų trukmės digoksinu gydymo režimo 8-ąją dieną, digoksino farmakokinetikos pokyčių nepastebėta.

Mažai tikėtina, kad fosnetupitantas, netupitantas ir jo metabolitai slopintų BCRP eflukso nešiklį, o jeigu tai ir įvyksta, klinikinė reikšmė yra nedidelė.

*In vitro* duomenys rodo, kad fosnetupitantas slopina UGT2B7 / UGT2B15, o netupitantas slopina UGT2B7, tokio poveikio klinikinė reikšmė neiširta. Todėl vartoti netupitantą ir fosnetupitantą kartu su geriamuoju šio fermento substratu (pvz., zidovudinu, valpro rūgštimi, morfinu) reikia atsargiai.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas slopina nešiklio BCRP išmetimą. Šio poveikio klinikinė reikšmė neiširta.

*In vitro* duomenys rodo, kad netupitantas yra P-gp inhibitorius. Tyrime, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, netupitantas neveikia digoksino, P-gp substrato, ekspozicijos,  $C_{max}$  jis padidina 1,09 karto [90 % PI 0,9-1,31]. Neatmetama galimybė, kad šis poveikis gali būti stipresnis ir todėl kliniškai reikšmingesnis vėžiu sergantiems pacientams, ypač tiems, kurių inkstų funkcija yra normali. Todėl vartoti netupitantą kartu su digoksinu ar kitais P-gp substratais, pvz., dabigatranu ar kolchicinu, reikia atsargiai.

#### Farmakodinaminė sąveika

Akynzeo sudėtyje yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonisto palonosetrono, kuris gali ilginti QT intervalą. Todėl reikia atsargiai vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, įskaitant levofloksaciną, amitriptiliną, alfuzoziną, azitromiciną, arseno trioksidą (žr. 4.4 skyrių).

Be to, fosnetupitantą / palonosetroną patartina vartoti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kurie sukelia hipokalemiją, pvz., ampicilinu, albuteroliu, terbutalinu, furozemidu, tiazidais, arba vaistiniais preparatais, kurie žinomi kaip sukeliantys bradikardiją, pvz., beta blokatoriais, verapamilium, diltiazemu, paprastosios rusmenės vaistiniais preparatais ir antiaritminiais vaistiniais preparatais.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims negalima būti nėščiomis arba pastoti vartojant fosnetupitanto / palonosetrono koncentratą infuziniam tirpalui. Visos moterys, kurioms dar neprasidėjusi menopauzė, prieš gydymą turi atlikti nėštumo tyrimą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu ir paskui bent vieną mėnesį.

## Nėštumas

### *Fosnetupitantas*

Duomenų apie fosnetupitanto arba netupitanto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nesilaikant saugumo ribų parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant teratogeninį poveikį, triušiams (žr. 5.3 skyrių).

### *Palonosetronas*

Duomenų apie palonosetrono vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo palonosetrono toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Akynzeo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

## Žindymas

Nežinoma, ar palonosetronas ir netupitantas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Akynzeo neturi būti vartojamas žindymo metu. Gydomo šiuo vaistiniu preparatu metu ir 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo žindymą reikia nutraukti.

## Vaisingumas

### *Fosnetupitantas*

Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė.

### *Palonosetronas*

Tyrimų su žiurkėmis metu buvo stebima spermatogeninio epitelio degeneracija (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Akynzeo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Kadangi jis gali sukelti svaigulį, mieguistumą ar nuovargį, reikia įspėti pacientus nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu pasireiškia tokie simptomai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Dažnos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant Akynzeo, buvo galvos skausmas (3,6 %), vidurių užkietėjimas (3,0 %) ir nuovargis (1,2 %). Nei vienas iš šių reiškinų nebuvo sunkus.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnis klasifikuojamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ );

nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ );

labai retas ( $< 1/10\ 000$ );

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			Cistitas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Neutropenija.	Leukopenija
		Leukocitozė	Limfocitozė
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>		Nemiga	Ūminė psichozę
			Pakitusi nuotaika
			Miego sutrikimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Svaigulys	Hipestezija
			Mieguistumas
<i>Akių sutrikimai</i>			Konjunktyvitas
			Neryškus matymas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		Galvos svaigimas	Ūžesys ( <i>tinnitus</i> )
<i>Širdies sutrikimai</i>		Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada	Aritmija
		Kardiomiopatija	Antrojo laipsnio atrioventrikulinė blokada
		Elgesio sutrikimas	Kairės Hiso pluošto kojytės blokada
		Tachikardija	Dešinės Hiso pluošto kojytės blokada
			Mitralinio vožtuvo nesandarumas
			Miokardo išemija
			Skilvelinės ekstrasistolės
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipertenzija	Paraudimas
			Hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Žagsulys	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas	Pilvo pūtimas	Burnos sausumas
		Pilvo skausmas	Disfagija
		Viduriavimas	Eruktacija
		Dispepsija	Hemorojus
		Dujų susikaupimas žarnyne	Padengtas liežuvis
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Pykinimas	Vėmimas
		Alopecija	Eritema
		Dilgėlinė	Niežėjimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Išbėrimas
			Nugaros skausmas
			Galūnių skausmas

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Astenija	Karščio pojūtis
			Krūtinės skausmas ne dėl širdies ligų
			Pakitęs vaistinio preparato skonis
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje
		Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Padidėjęs kreatinfosfokinazės MB aktyvumas kraujyje
		Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje
			Nusileidęs ST segmentas elektrokardiogramoje
			Pakitęs ST-T segmentas elektrokardiogramoje
			Padidėjusi mioglobino koncentracija kraujyje
			Padidėjęs neutrofilų skaičius
			Padidėjusi troponino koncentracija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauti duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų pobūdis paprastai yra panašus į klinikinių tyrimų duomenis.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Netupinantas:*

Dažnų nepageidaujamų reakcijų netupinantui – naujai fiksuoto derinio sudedamajai daliai – nepriskiriama.

##### *Palonosetronas:*

Buvo užregistruoti su 0,75 mg palonosetrono vartojimu susiję vidurių užkietėjimo su išmatų įstrigimu atvejai, kai ligonius prireikė hospitalizuoti.

Be to, buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas, kaip akių patinimas, dusulys ir raumenų skausmas, vartojant geriamąjį palonosetroną, tačiau netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio kūrimo metu šios reakcijos nebuvo pastebėtos. Visos šios reakcijos pasireiškė nedažnai.

Labai retai buvo pranešta apie anafilaksiją ir anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas bei šoką pateikus į rinką į veną vartojamą palonosetroną. Tarp požymių gali būti dilgėlinė, niežėjimas, angioneurozinė edema, žemas kraujospūdis, gerklės suspaudimas, spaudimas krūtinėje, dusulys, sąmonės praradimas.

Vartojant vien palonosetroną, gauta pranešimų apie serotonininio sindromo atvejus. Tarp požymių gali būti drebulys, susijaudinimas, prakaitavimas, miokloniniai traukuliai, hipertoniškumas ir karščiavimas.

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrato infuziniam tirpalui ir Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietųjų kapsulių saugumo duomenys buvo panašūs.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

### **4.9 Perdozavimas**

Remiantis patirtimi sveikiems tiriamiesiems vartojant 600 mg geriamojo netupitanto kartu su 1,50 mg palonosetrono, galimi ūminiai perdozavimo simptomai yra galvos skausmas, svaigulys, vidurių užkietėjimas, nerimas, stiprus bei greitas širdies plakimas, euforinė nuotaika ir kojų skausmas. Perdozavimo atveju reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir taikyti bendrąsias pagalbos bei stebėjimo priemones. Dėl netupitanto ir palonosetrono vėmimą slopinančio poveikio kitų vaistinių preparatų sukiamas vėmimas gali būti neveiksmingas. Dializės tyrimai nebuvo atliekami, tačiau manoma, kad dėl didelio palonosetrono ir netupitanto pasiskirstymo tūrio dializė nėra veiksmingas perdozavimo gydymo būdas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiemetikai ir pykinimą slopinantys vaistiniai preparatai, serotoninino (5-HT<sub>3</sub>) antagonistai; ATC kodas – A04AA55.

#### Veikimo mechanizmas

Netupitantas yra selektyvus žmogaus substancijos P ir (arba) neurokinino 1 (NK<sub>1</sub>) receptorių antagonistas.

Fosnetupitantas yra netupitanto provaistinis preparatas, kuris suleistas į veną greitai paverčiamas netupitantu (žr. 5.2 skyrių).

Palonosetronas yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas, kuriam būdingas stiprus afinitetas jungiantis prie šių receptorių ir menkas afinitetas arba jo visai nėra kitiems receptoriams. Chemoterapinės medžiagos, stimuliuodamos serotoninino išsiskyrimą iš plonosios žarnos enterochromafilinių ląstelių, sukelia pykinimą ir vėmimą. Tuomet serotonininas aktyvina 5-HT<sub>3</sub> receptorius, esančius ant klajoklio nervo aferentinių skaidulų, ir sukelia vėmimo refleksą.

Vėlesnis vėmimas yra susijęs su tachikininų šeimos neurokinino 1 (NK<sub>1</sub>) receptorių (gausiai pasiskirsčiusiais centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje) aktyvacija dalyvaujant substancijai P. *In vitro* ir *in vivo* tyrimais nustatyta, kad netupitantas slopina substancijos P sukiamą atsaką.

Netupitantas prasiskverbė pro kraujo ir smegenų barjerą ir susijungė su NK<sub>1</sub> receptoriais 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % ir 76,0 % dryžuotame kūne, praėjus atitinkamai 6, 24, 48, 72 ir 96 valandoms po 300 mg netupitanto dozės pavartojimo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų atskirų pagrindinių tyrimų metu buvo įrodyta, kad geriamojo Akynzeo vartojimas derinyje su deksametazonu padeda išvengti ūminio ir uždelsto pykinimo ir vėmimo, susijusio su labai ir vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija.

#### *Labai emetogeniškos chemoterapijos (HEC) tyrimas*

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai koduoto, kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 694 pacientai, metu buvo lyginamas geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono derinio vienkartinę dozių bei geriamojo palonosetrono vienkartinės dozės veiksmingumas ir saugumas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais (dozės mediana = 75 mg/m<sup>2</sup>). Akynzeo veiksmingumas buvo vertinamas

135 pacientams, kurie vartojo vienkartinę geriamąją dozę (300 mg netupitanto ir 0,5 mg palonosetrono) ir 136 pacientams, kurie vartojo tik geriamąją 0,5 mg palonosetrono dozę.

Akynzeo ir 0,5 mg palonosetrono grupėse taikomos gydymo schemos pateikiamos 2 lentelėje toliau.

## 2 lentelė. Gydymo geriamaisiais antiemetikais schema — HEC tyrimas

Gydymo schema	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 4-osios dienos
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanto + 0,5 mg palonosetrono) 12 mg deksametazono	8 mg deksametazono kartą per parą
Palonosetronas	0,5 mg palonosetrono 20 mg deksametazono	8 mg deksametazono du kartus per parą

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiško atsako (VA) dažnis (t. y., nėra emezės epizodų ir nereikia pagalbinių gydymo priemonių) per 120 valandų (bendroje fazėje) po labai emetogeniškos chemoterapijos pradžios.

Pagrindinių šio tyrimo rezultatų suvestinė pateikiama 3 lentelėje toliau.

## 3 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę

	Akynzeo N = 135 %	0,5 mg palonosetrono N = 136 %	p reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis			
Visiškas atsakas			
Bendroji fazė <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys			
Visiškas atsakas			
Ūminė fazė <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Vėlyvoji fazė <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Nėra vėmimo			
Ūminė fazė	98,5	89,7	0,007
Vėlyvoji fazė	91,9	80,1	0,006
Bendroji fazė	91,1	76,5	0,001
Nėra reikšmingo pykinimo			
Ūminė fazė	98,5	93,4	0,050
Vėlyvoji fazė	90,4	80,9	0,004
Bendroji fazė	89,6	79,4	0,021

<sup>‡</sup> Ūminė fazė: nuo 0 iki 24 valandų po gydymo cisplatiną.

<sup>†</sup> Vėlyvoji fazė: nuo 25 iki 120 valandų po gydymo cisplatiną.

<sup>§</sup> Bendroji fazė: nuo 0 iki 120 valandų po gydymo cisplatiną.

### Vidutiniškai emetogeniškos chemoterapijos (MEC) tyrimas

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo, geresnio veiksmingumo ir saugumo klinikinio tyrimo metu buvo lyginamas vienkartinės geriamojo Akynzeo dozės bei vienkartinės 0,5 mg geriamojo palonosetrono dozės veiksmingumas ir saugumas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems pagal schemą buvo atliekamas gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidų pirmasis ciklas solidiniam piktybiniam navikui gydyti. Tyrimo metu chemoterapija

antraciklino ir ciklofosfamido preparatais buvo laikoma vidutiniškai emetogeniška. Atnaujintose dabartinėse gairėse šios gydymo schemos laikomos labai emetogeniškoms. Visi pacientai vartojo geriamąją vienkartinę deksametazono dozę.

#### 4 lentelė. Gydymo geriamaisiais antiemetikais režimas — HEC tyrimas

Gydymo schema	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 3-iosios dienos
Akynzeo	Akynzeo (300 mg netupitanto + 0,5 mg palonosetrono) 12 mg deksametazono	Jokio antiemetinio gydymo
Palonosetronas	0,5 mg palonosetrono 20 mg deksametazono	Jokio antiemetinio gydymo

Pasibaigus 1-ajam ciklui, pacientai turėjo galimybę dalyvauti išplėstiniame kartotinių ciklų tyrime, taikant tokią pačią gydymo schemą, kaip ir 1-ojo ciklo metu. Nei vienam pacientui iš anksto nebuvo apribotas kartotinių iš eilės einančių ciklų skaičius. Iš viso 1 450 pacientų (Akynzeo n = 725; palonosetrono n = 725) vartojo tiriamuosius vaistinius preparatus. Iš jų 1 438 pacientai (98,8 %) baigė 1-ąjį gydymo ciklą, o 1 286 pacientai (88,4 %) toliau tęsė gydymą kartotinių ciklų tęstinės fazės metu. Iš viso 907 pacientai (62,3 %) baigė gydymą kartotinių gydymo ciklų tęstinės fazės metu, dalyvaudami iki aštuonių gydymo ciklų.

Iš viso 714 pacientai (99,9 %) buvo gydomi ciklofosfamidu. Visi pacientai papildomai buvo gydomi doksorubicinu (68,0 %) arba epirubicinu (32,0 %).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo VA dažnis vėlyvosios fazės metu, nuo 25 iki 120 valandų laikotarpiu po chemoterapijos pradžios.

Pagrindinių šio tyrimo rezultatų suvestinė pateikiama 5 lentelėje toliau.

#### 5 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija antraciklinu ir ciklofosfamidu, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

	Akynzeo N = 724 %	0,5 mg palonosetrono N = 725 %	p reikšmė*
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis:</b>			
Visiškas atsakas			
Vėlyvoji fazė <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
<b>Antrinės vertinamosios baigtys:</b>			
Visiškas atsakas			
Ūminė fazė <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Bendroji fazė <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Nėra vėmimo			
Ūminė fazė	90,9	87,3	0,025
Vėlyvoji fazė	81,8	75,6	0,004
Bendroji fazė	79,8	72,1	<0,001
Nėra reikšmingo pykinimo			
Ūminė fazė	87,3	87,9	Nereikšm.
Vėlyvoji fazė	76,9	71,3	0,014
Bendroji fazė	74,6	69,1	0,020

\* p reikšmė apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* testą, stratifikuojant pagal amžiaus klasės ir regioną.

<sup>‡</sup> Ūminė fazė: nuo 0 iki 24 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu.

<sup>†</sup> Vėlyvoji fazė: nuo 25 iki 120 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu.

<sup>§</sup> Bendroji fazė: nuo 0 iki 120 valandų po gydymo antraciklinu ir ciklofosfamidu.

Pacientai toliau tęsė gydymą kartotinių ciklų tęstinės fazės metu, dalyvaudami iki 7 papildomų chemoterapijos ciklų. Akynzeo antiemetinis poveikis išliko kartotinių ciklų metu pacientams, kurie toliau jį vartojo kiekvieno ciklo metu.

Pykinimo ir vėmimo poveikis pacientų kasdieniniam gyvenimui buvo vertinamas pagal vėmimo poveikio kasdieniniam gyvenimui vertinimo indeksą (angl. *Functional Living Index-Emesis*, FLIE). Pacientų dalis, kuriems iš viso nebuvo poveikio kasdieniniam gyvenimui, buvo 6,3 % didesnė ( $p$  reikšmė = 0,005) Akynzeo grupėje (78,5%) nei palonosetrono grupėje (72,1 %).

*Kartotinių ciklų saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, gydyti labai arba vidutiniškai emetogeniška chemoterapija*

Atskirame tyrime iš viso 413 pacientai, kuriems buvo taikoma pradinis ir kartotiniai chemoterapijos ciklai (įskaitant karboplatiną, cisplatiną, oksaliplatiną ir doksorubicino režimus), atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo Akynzeo ( $n = 309$ ) arba aprepitantą ir palonosetroną ( $n = 104$ ). Saugumas ir veiksmingumas išliko visų ciklų metu.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Akynzeo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis pykinimo bei vėmimo, kurį sukelia chemoterapija, profilaktikai (pediatrinis tyrimų plano nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai). Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

#### *Netupitantas*

Duomenų apie netupitanto absoliutų biologinį prieinamumą žmogaus organizme nėra; remiantis dviejų tyrimų, kurių metu netupitantas buvo leidžiamas į veną, duomenimis, biologinis prieinamumas žmogaus organizme yra didesnis nei 60 %.

Vienkartinės geriamosios dozės tyrimų metu netupitanto koncentracija buvo matuojama plazmoje nuo dozės pavartojimo praėjus nuo 15 minučių iki 3 valandų. Koncentracija plazmoje susidarė įvykus pirmos eilės absorbcijos procesui ir  $C_{max}$  pasiekė maždaug po 5 valandų.  $C_{max}$  ir AUC rodikliai didėjo daugiau nei proporcingai, vartojant nuo 10 mg iki 300 mg dozes.

82 sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 300 mg netupitanto dozę, didžiausia netupitanto koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $486 \pm 268$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), o laiko, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $T_{max}$ ), mediana buvo 5,25 valandos, AUC buvo  $15032 \pm 6858$  val.ng/ml. Jungtinės analizės duomenimis, moterims netupitanto ekspozicija buvo didesnė nei vyrams;  $C_{max}$  padidėjo 1,31 karto, AUC padidėjo 1,02 karto ir pusinės eliminacijos laikas padidėjo 1,36 karto. Pavalgius labai riebaus maisto, netupitanto  $AUC_{0-\infty}$  ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 1,1 karto ir 1,2 karto.

#### *Fosnetupitantas*

Suleidus vienkartinę Akynzeo dozę 30 minučių trukmės infuzija sveikiems tiriamiesiems ir vėžiu sergantiems pacientams, fosnetupitanto  $C_{max}$  buvo pasiekta infuzijos pabaigoje, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo mažiau nei 1 valanda. Per 30 minučių po infuzijos pabaigos fosnetupitanto koncentracija sumažėjo iki mažiau kaip 1 %  $C_{max}$ . Netupitanto ir palonosetrono farmakokinetikos parametrai buvo panašūs kaip ir Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietųjų kapsulių.

### **6 lentelė. FK parametrai (vidurkis ir % VK), suleidus vienkartinę Akynzeo koncentrato infuziniam tirpalui dozę sveikiems savanoriams (SS) ir vėžiu sergantiems pacientams**

		<b>Fosnetupitantas</b>	<b>Netupitantas</b>	<b>Palonosetronas<sup>2</sup></b>
$C_{max}$ (ng/ml)	SS	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacientai	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{max}^1$ (h)	SS	0,5 (0,25-0,5)	0,5 (0,5, 0,4)	0,55
	Pacientai	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,5, 4)	0,6 (0,5-6)
AUC (ng*h/ml)	SS	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)



	Pacientai	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	SS	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacientai	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> mediana (min., maks.); <sup>2</sup> i.v. boliusas SS

Pacientų fosnetupitanto  $C_{max}$  ir AUC buvo mažesnė nei sveikų tiriamųjų, nors sisteminė netupitanto ekspozicija buvo panaši.

Didinant fosnetupitanto dozę nuo 17,6 mg iki 353 mg, sveikų tiriamųjų organizme sisteminė fosnetupitanto ekspozicija didėjo proporcingai dozei.

### *Palonosetronas*

Išgertas palonosetronas yra gerai absorbuojamas, o jo absoliutus biologinis prieinamumas pasiekia 97 %. Išgėrus vienkartinę palonosetrono dozę, naudojant buferinį tirpalą, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive ( $AUC_{0-\infty}$ ) buvo proporcingas dozei, vartojant 0,3-80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozes sveikiems tiriamiesiems.

36 sveikiems tiriamiems vyrams ir moterims išgėrus vienkartinę 0,5 mg palonosetrono dozę, didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), o laikas, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija ( $T_{max}$ ), buvo  $5,1 \pm 1,7$  valandos. Tiriamų moterų ( $n = 18$ ) vidutinis AUC buvo 35 % didesnis, o vidutinė  $C_{max}$  buvo 26 % didesnė nei tiriamų vyrų ( $n = 18$ ). 12 vėžiū sergančiųjų pacientų išgėrus vienkartinę 0,5 mg palonosetrono dozę likus vienai valandai iki chemoterapijos,  $C_{max}$  buvo  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml ir  $T_{max}$  buvo  $5,1 \pm 5,9$  valandos. Vėžiū sergantiems pacientams AUC buvo 30 % didesnė nei sveikiems tiriamiesiems. Labai riebus maistas išgerto palonosetrono  $C_{max}$  ir AUC įtakos neturėjo.

### Pasiskirstymas

#### *Netupitantas*

Išgėrus vienkartinę 300 mg dozę vėžiū sergantiems pacientams, netupitanto pasiskirstymas buvo apibūdinamas pagal dvikamerinį modelį su apskaičiuotu vidutiniu sisteminiu klirensu 20,5 l/val. ir dideliu paskirstymo tūriu centrinėje kameroje (486 l). > 99 % netupitanto ir jo dviejų pagrindinių metabolitų, M1 ir M3, prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, kai koncentracijos svyruoja nuo 10 iki 1 500 ng/ml. > 97 % trečiojo pagrindinio metabolito, M2, prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

#### *Fosnetupitantas*

Vidutinis  $\pm$  SN fosnetupitanto pasiskirstymo tūris ( $V_z$ ) sveikų tiriamųjų ir pacientų organizme buvo atitinkamai  $124 \pm 76$  l ir  $296 \pm 535$  l. Fosnetupitanto jungimasis prie žmogaus kraujo plazmos baltymų sudarė 92 % esant 1 mikromoliui ir 95 % esant 10 mikromolių. Laisvoji frakcija buvo nuo 5 % iki 8 %.

#### *Palonosetronas*

Palonosetrono pasiskirstymo tūris yra maždaug  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Apie 62 % palonosetrono prisijungia prie plazmos baltymų.

### Biotransformacija

#### *Netupitantas*

Išgėrus 30 mg ir didesnes netupitanto dozes, žmogaus kraujo plazmoje buvo aptikti trys metabolitai (M1, desmetilo darinys; M2, N-oksido darinys; M3, OH-metilo darinys). *In vitro* metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP3A4 ir, kiek mažiau, CYP2D6 bei CYP2C9 izofermentai dalyvauja netupitanto metabolizme. Išgėrus vienkartinę 300 mg netupitanto dozę, per 96 valandas po dozės pavartojimo vidutinės netupitanto koncentracijos plazmoje ir radioaktyvumo plazmoje santykis svyravo nuo 0,13 iki 0,49. Šis santykis priklausė nuo laiko ir jo reikšmės palaipsniui mažėjo praėjus daugiau nei 24 val. po dozės pavartojimo, tai rodo, kad netupitantas yra greitai metabolizuojamas. Vidutinė  $C_{max}$  sudarė atitinkamai maždaug 11 %, 47 % ir 16 % M1, M2 ir M3 pirmtakų  $C_{max}$ . M2 AUC buvo mažiausia, palyginti su pirmtako AUC (14 %), tuo tarpu M1 ir M3 AUC sudarė atitinkamai maždaug 29 % ir

33 % pirmtakų AUC. M1, M2 ir M3 metabolitai buvo farmakologiškai veiklūs gyvūnų farmakodinamiame modulyje, M3 buvo aktyviausias, o M2 buvo mažiausiai aktyvus.

#### *Fosnetupitantas*

Fosnetupitantas *in vivo* yra greitai paverčiamas netupitantu metabolinės hidrolizės būdu. Pacientams, kuriems į veną buvo leidžiama Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrato infuziniam tirpalui, netupitanto ekspozicija buvo 17 kartų didesnė už fosnetupitanto ekspoziciją, vertinant pagal jų AUC santykį. Iš išsiskyrusio netupitanto greitai susidarė metabolitai M1, M2 ir M3. Pacientų metabolitų M1, M2 ir M3 ekspozicija sudarė 32 %, 21 % ir 28 % netupitanto ekspozicijos, vertinant pagal jų AUC santykį. M1, M2, ir M3  $t_{max}$  mediana buvo atitinkamai 12, 2 ir 12 valandų.

#### *Palonosetronas*

Palonosetronas pašalinamas iš organizmo keliais būdais, maždaug 50 % jo metabolizuojama į du pirminius metabolitus: N-oksido-palonosetroną ir 6-S-hidroksi-palonosetroną. Kiekvieno iš šių metabolitų antagonistinis aktyvumas 5-HT<sub>3</sub> receptorių atžvilgiu sudaro mažiau nei 1 % palonosetrono aktyvumo. *In vitro* metabolizmo tyrimai parodė, kad CYP2D6 ir, kiek mažiau, CYP3A4 bei CYP1A2 izofermentai dalyvauja palonosetrono metabolizme. Tačiau reikšmingų skirtumų tarp CYP2D6 substratų veiklių ir neveiklių metabolitų klinikinių farmakokinetikos rodiklių nėra.

#### Eliminacija

##### *Netupitantas*

Pavartojus vienkartinę Akynzeo dozę, netupitantas iš organizmo pasišalina daugiaeksponentiniu būdu, vėžiu sergančių pacientų organizme vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 88 valandos. Pasišalinimas per inkstus nėra reikšmingas su netupitantu susijusių elementų šalinimo būdas. Su šlapimu išsiskirianti nepakitusi išgertos netupitanto dozės frakcija sudaro vidutiniškai mažiau nei 1 %; iš viso atitinkamai 3,95 % ir 70,7 % radioaktyvios dozės pasišalino su šlapimu ir išmatomis. Maždaug pusė išgerto pažymėto [14C] netupitanto radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir išmatomis per 120 dozavimo valandų. Išsiskyrimas abiem būdais buvo pasibaigęs praėjus 29–30 dienų po dozės pavartojimo.

##### *Fosnetupitantas*

Suleidus Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentratą infuziniam tirpalui į veną, fosnetupitanto koncentracija plazmoje mažėjo pagal biekspontinį profilį. Praėjus 30 minučių po infuzijos pabaigos, vidutinė fosnetupitanto koncentracija plazmoje buvo mažesnė kaip 1 %  $C_{max}$ .

##### *Palonosetronas*

Šešioms sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 0,75 mg žymėto [14C] palonosetrono dozę, nuo 85 % iki 93 % bendro radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir nuo 5 % iki 8 % pasišalino su išmatomis. Su šlapimu išskiriamo nepakitusio palonosetrono kiekis sudarė maždaug 40 % pavartotos dozės. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus 0,5 mg palonosetrono kapsules, galutinis pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) buvo  $37 \pm 12$  valandų (vidurkis  $\pm$  SD), o vėžiu sergančiųjų pacientų  $t_{1/2}$  buvo  $48 \pm 19$  valandų. Suleidus į veną vieną maždaug 0,75 mg palonosetrono dozę sveikiems tiriamiesiems, bendras palonosetrono pašalinimas iš organizmo buvo  $160 \pm 35$  ml/val./kg (vidurkis  $\pm$  SD), o inkstų klirensas buvo  $66,5 \pm 18,2$  ml/val./kg.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi kepenų funkcija

##### *Netupitantas*

Didžiausia netupitanto koncentracija ir bendra ekspozicija buvo padidėjusi tiriamiesiems, sergantiems lengvu ( $n = 8$ ), vidutinio sunkumo ( $n = 8$ ) ir sunkiu ( $n = 2$ ) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su atitinkančiais sveikais tiriamiesiems, nors buvo aiškus individualus kintamumas tiek sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tiek sveikiems tiriamiesiems. Netupitanto ekspozicija ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  ir  $AUC_{0-\infty}$ ) buvo atitinkamai 11 %, 28 % ir 19 % didesnė tiriamiesiems, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, ir 70 %, 88 % ir 143 % didesnė tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo

kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su ekspozicija atitinkantiems sveikiems tiriamiesiems. Taigi, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ( $\geq 9$  balai pagal *Child-Pugh* skalę), nepakanka.

#### *Palonosetronas*

Sutrikusi kepenų funkcija reikšmingos įtakos bendram palonosetrono pašalinimui iš organizmo, palyginti su sveikais pacientais, neturi. Nors pacientų, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, galutinės palonosetrono pusinės eliminacijos laikas ir vidutinė sisteminė ekspozicija yra padidėjusi, dozės mažinti nereikia.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

#### *Netupitantas*

Specialių tyrimų, skirtų netupitanto poveikiui pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, įvertinti, neatlikta. ADME tyrimo metu mažiau nei 5 % visų su netupitantu susijusių medžiagų išsiskyrė su šlapimu ir mažiau nei 1 % netupitanto dozės pašalino nepakitusi su šlapimu, todėl pavartojus vienkartinę dozę, netupitanto ar metabolitų susikaupimas būtų nereikšmingas. Be to, populiacijos farmakokinetikos tyrimas koreliacijos tarp netupitanto farmakokinetikos rodiklių ir inkstų disfunkcijos žymenų neparodė.

#### *Palonosetronas*

Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos palonosetrono farmakokinetikai neturi. Bendra į veną vartojamo palonosetrono sisteminė ekspozicija padidėjo maždaug 28 % pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Populiacijos farmakokinetikos tyrimo metu pacientams, kuriems kreatinino klirensas ( $CL_{CR}$ ) buvo sumažėjęs, taip pat sumažėjo palonosetrono klirensas, tačiau šis sumažėjimas palonosetrono ekspozicijos reikšmingai nepakeistų.

Todėl Akynzeo galima skirti nekoreguojant dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams nebuvo įvertintas nei netupitantas, nei palonosetronas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### *Palonosetronas*

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad vartojant tik labai dideles palonosetrono koncentracijas gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimo potencialo trukmė. Mėnesio trukmės kartotinės geriamojo vaistinio preparato dozės toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu buvo stebima su palonosetronu susijusi spermatogeninio epitelio degeneracija. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio neštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie vaistinio preparato prasiskverbimą per placentą nepakanka (žr. 4.6 skyrių). Palonosetronas nėra mutageniškas. Žiurkėms (bet ne pelėms), dvejus metus kas dieną davus dideles palonosetrono dozes (kiekvienos dozės ekspozicija buvo ne mažiau nei 15 kartų didesnė už ekspoziciją žmogui), padidėjo kepenų navikų, endokrininių neoplazmų (skydliaukės, hipofizės, kasos, antinksčių šerdinės dalies) bei odos navikų skaičius. Veikimo mechanizmai nėra visiškai žinomi, tačiau kadangi buvo duodamos didelės dozės, o vaistinis preparatas skirtas vienkartiniam vartojimui žmonėms, šie duomenys nėra laikomi klinikiškai reikšmingais.

### *Netupitantas ir jo derinys su palonosetronu*

Farmakologinio saugumo ir vienkartinių bei kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Fosfolipidozė (putoti makrofagai) buvo pastebėta davus kartotines netupitanto dozes žiurkėms ir šunims. Pasveikus poveikis buvo grįžtamas arba dalinai grįžtamas. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad tik vartojant netupitanto ir jo metabolitų kartu su labai didelėmis palonosetrono koncentracijomis, gali būti blokuojami skilvelių depoliarizacijoje ir repoliarizacijoje dalyvaujantys jonų kanalai ir pailgėti veikimo potencialo trukmė. Reprodukciniai tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo netupitanto poveikio vaisingumui, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Organogenezės metu triušiams kasdien davus 10 mg/kg per parą netupitanto, dažniau buvo pastebėti su vaisiaus pozicija susijusios galūnių ir letenų formavimosi ydos, susiliejęs krūtinkaulis bei pridėtinės plaučio skilties agenezė. Bandomajame dozių intervalo nustatymo tyrime su triušiais 30 mg/kg/parą grupėje keturiems vienos vados embrionams nustatytas nesuaugęs gomurys, mikroftalmija ir afakija. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie netupitanto prasiskverbimą per placentą ir išsiskyrimą į gyvūnų pieną nėra. Netupitantas nėra mutageniškas.

### *Fosnetupitantas*

Žiurkėms kasdien suleidžiant į veną fosnetupitanto (esant 3 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), organogenezės laikotarpiu buvo uždelsta gaktos osifikacija. Žiurkėms kasdien suleidžiant iki 13 mg/kg fosnetupitanto (esant 2 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), poveikio embriono ar vaisiaus vystymuisi nepastebėta. Dėl ribotų duomenų apie sisteminę fosnetupitanto ekspoziciją vaikingoms žiurkėms neįmanoma palyginti fosnetupitanto ekspozicijos žiurkėms ir žmonėms pagal AUC. Triušiams kasdien suleidžiant į veną 6 mg/kg fosnetupitanto per parą ir daugiau (esant 9 kartus didesnei už žmogaus fosnetupitanto AUC ir 0,4 karto didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę) organogenezės laikotarpiu, pastebėtas rezorbcijų padažnėjimas. Triušiams suleidžiant 3 mg/kg per parą (esant 5,4 karto didesnei už žmogaus fosnetupitanto AUC ir 0,4 karto didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), poveikio nepastebėta. Žiurkėms kasdien suleidžiant į veną 39 mg/kg fosnetupitanto (esant 3 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę) organogenezės ir laktacijos laikotarpiu, nustatytas mažesnis jauniklių kūno svoris nuo atsivedimo iki brandos ir uždelstas fizinis vystymasis (ausies kaušelio atsiskyrimas, atsimerkimas ir apyvarpės atsiskyrimas). Šis poveikis buvo susijęs su toksiniu poveikiu vaikingai patelei (sumažėjęs svorio augimas ir maisto vartojimas). Suleidžiant 13 mg/kg per parą (esant 2 kartus didesnei už žmogaus netupitanto AUC, skiriant kiekvienam chemoterapijos ciklui rekomenduojamą vienkartinę dozę), poveikio jaunikliams arba patelėms nepastebėta.

### *Fosnetupitanto ir palonosetrono derinys*

Triušiams leidžiant į veną arba į arteriją: iš klinikinių požymių pastebėta labai lengva arba lengva eritema. Mikroskopinio tyrimo metu jokių pakitimų nepastebėta.

Triušiams suleidus šalia venos (netyčinis pavartojimas klinikoje / nesėkmingas pavartojimas): iš klinikinių požymių pastebėta labai lengva arba lengva eritema ir labai lengva edema. Mikroskopinio tyrimo metu nustatytas lėtinis tikrosios odos uždegimas (nuo lengvo iki vidutinio sunkumo) ir epidermio hiperplazija (nuo minimalios iki lengvos).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis  
Dinatrio edetatas (E386)  
Natrio hidroksidas (E524) (pH koreguoti)  
Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (1M pH koreguoti)  
Vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Akynzeo koncentratas infuziniam tirpalui nesuderinamas su jokiais tirpalais, kuriuose yra divalenčių katijonų (pvz.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), įskaitant Hartmano ir Ringerio laktato tirpalus.

Akynzeo koncentrato infuziniam tirpalui negalima lašinti tuo pačiu metu arba maišyti su kitomis į veną vartojamomis medžiagomis, priedais ar vaistiniais preparatais, nebent būtų įrodytas jų suderinamumas. Jei ta pati intraveninė linija naudojama nuosekliai kelių skirtingų vaistinių preparatų infuzijai, prieš Akynzeo infuziją ir po jos liniją reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Praskiestą tirpalą laikyti žemesnėje kaip 25° C temperatūroje.

Praskiedus cheminis, fizinis ir mikrobiologinis stabilumas išlieka 24 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienadoziai 20 ml stiklo flakonai, užkimšti 20 mm guminiiais kamščiais ir užsandarinti 20 mm aliumininiais dangteliais.  
Pakuotėse yra po 1 flakoną.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant Akynzeo reikia praskiesti.

#### Akynzeo ruošimas

1 veiksmas	Aseptiškai paruoškite infuzinį flakoną arba maišelį, užpildytą 30 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.
2 veiksmas	Aseptiškai įtraukite iš AKYNZEO flakono visą koncentrato tūrį ir perkeltite jį į infuzinį flakoną arba maišelį, kuriame yra 30 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, kad visas tūris būtų 50 ml.
3 veiksmas	Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar galutiniame praskiestame tirpale nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Pastebėję dalelių ir (arba) spalvos pokyčių, flakoną arba maišelį išmeskite.

Akynzeo negalima praskiesti arba maišyti su tirpalais, kurių fizinis ir cheminis suderinamumas nebuvo nustatytas (žr. 6.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1001/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gegužės 27 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. Sausio 9 d

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown,

Mulhuddart

Dublin 15

Airija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietosios kapsulės  
netupitantas / palonosetronas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 300 miligramų netupitanto ir 0,5 miligramo palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės ir sorbitolio (E420).  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

1 kietoji kapsulė  
4 x 1 kietosios kapsulės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1001/001 1 kietoji kapsulė  
EU/1/15/1001/002 4 x 1 kietosios kapsulės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

akynzeo

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietosios kapsulės  
netupitantas / palonosetronas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Helsinn

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akynzeo 235 mg /0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
fosnetupitantas / palonosetronas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto (chlorido hidrochlorido pavidalu), atitinkančio 197,5 mg netupitanto, ir 0,25 mg palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

Paruošus ir praskiedus 1 ml tirpalo yra 4,7 mg fosnetupitanto, atitinkančio 3,95 mg netupitanto, ir 0,005 mg palonosetrono.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio, dinatrio edetato, natrio hidroksido ir vandenilio chlorido rūgšties.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną paruošus ir praskiedus.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Paruošus ir praskiedus: 24 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1001/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### FLAKONAS

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akynzeo 235 mg/0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
fosnetupitantas / palonosetronas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto (chlorido hidrochlorido pavidalu), atitinkančio 197,5 mg netupitanto, ir 0,25 mg palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

Paruošus ir praskiedus 1 ml tirpalo yra 4,7 mg fosnetupitanto, atitinkančio 3,95 mg netupitanto ir 0,005 mg palonosetrono.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra manitolio, dinatrio edetato, natrio hidroksido ir vandenilio chlorido rūgšties.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną paruošus ir praskiedus.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Paruošus ir praskiedus: 24 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1001/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akynzeo 235 mg /0,25 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
fosnetupitantas / palonosetronas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 20 ml flakone yra 235 mg fosnetupitanto (chlorido hidrochlorido pavidalu), atitinkančio 197,5 mg netupitanto, ir 0,25 mg palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

Kiekviename koncentrato tirpalui ml yra 11,75 mg fosnetupitanto, atitinkančio 9,87 mg netupitanto, ir 0,0125 mg palonosetrono

Praskiedus 1 ml tirpalo yra 4,7 mg fosnetupitanto, atitinkančio 3,95 mg netupitanto, ir 0,005 mg palonosetrono.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio, dinatrio edetato, natrio hidroksido, vandenilio chlorido rūgšties ir vandens.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną praskiedus.

Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus: 24 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/15/1001/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **FLAKONAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
fosnetupitantas / palonosetronas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 20 ml flakone yra 235 mg fosnetupitanto (chlorido hidrochlorido pavidalu), atitinkančio 197,5 mg netupitanto, ir 0,25 mg palonosetrono (hidrochlorido pavidalu).

Kiekviename koncentrato tirpalui ml yra 11,75 mg fosnetupitanto, atitinkančio 9,87 mg netupitanto, ir 0,0125 mg palonosetrono

Praskiedus 1 ml tirpalo yra 4,7 mg fosnetupitanto, atitinkančio 3,95 mg netupitanto ir 0,005 mg palonosetrono.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat sudėtyje yra manitolio, dinatrio edetato, natrio hidroksido, vandenilio chlorido rūgšties ir vandens.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną praskiedus.

Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus: 24 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1001/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Akynzeo 300 mg/0,5 mg kietosios kapsulės netupitantas / palonosetronas**

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Akynzeo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Akynzeo
3. Kaip vartoti Akynzeo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Akynzeo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Akynzeo ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Akynzeo**

Akynzeo sudaro du vaistai („veikliosios medžiagos“), vadinamos:

- netupitantu,
- palonosetronu.

##### **Kam Akynzeo vartojamas**

Akynzeo vartojamas vėžiu sergančių suaugusiųjų, kurie gydomi nuo vėžio „chemoterapija“, šleikštulio (pykinimo) arba vėmimo profilaktikai.

##### **Kaip veikia Akynzeo**

Chemoterapiniai vaistai gali išlaisvinti organizme medžiagas, vadinamas serotoninu ir medžiaga P. Jos stimuliuoja vėmimo centrą smegenyse, todėl galite jausti pykinimą arba vemti. Akynzeo sudėtyje esantys vaistai jungiasi prie nervų sistemoje esančių receptorių, kuriuos veikia serotoninas ir medžiaga P: netupitantas (NK<sub>1</sub> receptorių antagonistas) blokuoja medžiagos P receptorių, o palonosetronas (5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas) blokuoja tam tikrus serotonino receptorių. Šie vaistai, taip blokuodami medžiagos P ir serotonino veikimą, padeda išvengti vėmimo centro stimuliavimo ir jo sukeliama vėmimo.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Akynzeo**

##### **Akynzeo vartoti negalima, jeigu:**

- yra alergija netupitantiui arba palonosetronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą;
- esate nėščia.



### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo, jeigu:

- sergate kepenų ligomis;
- sergate ūmiu žarnų nepraeinamumu arba anksčiau pasireiškė vidurių užkietėjimas;
- Jums arba artimiems Jūsų giminaičiams kada nors buvo pasireiškęs širdies ritmo sutrikimas, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“;
- sergate bet kokiomis kitomis širdies ligomis;
- Jums buvo pasakyta, kad Jūsų kraujyje sutrikusi mineralų, pvz., kalio ir magnio, pusiausvyra ir tai nebuvo gydoma.

Jeigu bet kuri iš pirmiau išvardytų būklių Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo.

### **Vaikams ir paaugliams**

Akynzeo negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

### **Kiti vaistai ir Akynzeo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- vaistus, vartojamus depresijai arba nerimui gydyti, vadinamus SSRI (selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitoriais), pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksamimą, citalopramą arba escitalopramą;
- vaistus, vartojamus depresijai arba nerimui gydyti, vadinamus SNRI (serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais), pvz., venlafaksiną, duloksetiną.

Taip pat pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nes gydytojui gali prireikti pakeisti šių kitų vaistų dozę:

- vaistus, kurie gali sutrikdyti širdies plakimą, pvz., amjodaroną, nikardipiną, chinidiną, moksifloksacino, haloperidolio, chlorpromazino, kvetiapino, tioridazino ar domperidono;
- vaistus, kurių terapinė platuma yra siaura ir kuriuos metabolizuoja pirmiausia CYP3A4, pvz., ciklosporiną, takrolimužą, sirolimužą, everolimužą, alfentanilį, diergotaminą, ergotaminą, fentanilį arba chinidiną;
- kai kuriuos chemoterapinius vaistus, pvz., docetakselį arba etopozidą;
- eritromiciną, – vartojamą bakterinėms infekcijoms gydyti;
- midazolamą – raminamąjį vaistą, vartojamą nerimui gydyti;
- deksametazoną – gali būti vartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti;
- ketokonazolą – vartojamą Kušingo sindromui gydyti;
- rifampiciną – vartojamą tuberkuliozei (TB) ir kitoms infekcijoms gydyti.

Jeigu vartojate bet kurį iš pirmiau išvardytų vaistų (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama ši vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nevartokite Akynzeo, jeigu esate nėščia arba jeigu esate vaisinga moteris, nevartojanti kontracepcijos priemonių.

Akynzeo negalima vartoti žindymo metu. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Pavartoję Akynzeo, galite jausti svaigulį ar nuovargį. Jeigu pajusite tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

### **Akynzeo sudėtyje yra sacharozės, sorbitolio (E420), natrio ir gali būti sojos pėdsakų**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kiekvienoje šio vaisto kietojoje kapsulėje yra 7 mg sorbitolio (E420).

Šio vaisto kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Jo sudėtyje gali būti iš sojos išgauto lecitino pėdsakų. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

## **3. Kaip vartoti Akynzeo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Kiek vartoti**

- Rekomenduojama dozė yra viena kapsulė (kiekvienoje kapsulėje yra 300 mg netupitanto ir 0,5 mg palonosetrono).
- Išgerkite kapsulę likus maždaug 1 valandai iki chemoterapijos ciklo pradžios.
- Akynzeo galima gerti valgant arba nevalgus.

Akynzeo vartojamas prieš chemoterapiją pykinimui ir vėmimui išvengti. Nevartokite Akynzeo kelias dienas po chemoterapijos, nebent jeigu greitai Jums bus taikomas kitas chemoterapijos ciklas.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Akynzeo dozę?**

Įprasta dozė yra 1 kapsulė. Jei manote, kad galėjote išgerti daugiau nei reikia, iš karto pasakykite gydytojui. Tarp perdozavimo simptomų gali būti galvos skausmas, galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, nerimas, stiprus bei greitas širdies plakimas, euforinė nuotaika ir kojų skausmas.

### **Pamiršus pavartoti Akynzeo**

Jei manote, kad pamiršote išgerti dozę, iš karto pasakykite gydytojui.

### **Nustojus vartoti Akynzeo**

Akynzeo vartojamas chemoterapijos sukeliama pykinimui ir vėmimui išvengti. Jeigu nenorite vartoti Akynzeo, aptarkite tai su gydytoju. Jeigu nusprendėte nevartoti Akynzeo (ar kito panašaus vaisto), tikėtina, kad chemoterapija Jums sukels pykinimą ir vėmimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

Nustokite vartoti Akynzeo ir pasakykite gydytojui iš karto, jei pastebėjote šį sunkų šalutinį poveikį, nes Jums gali prireikti skubaus medicininio gydymo:

**Labai retas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

- sunkios alerginės reakcijos požymiai gali būti dilgėlinė, odos išbėrimas, niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas, burnos, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas ir kartais staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

Jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- nuovargis.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- plaukų slinkimas;
- energijos trūkumas (silpnumo pojūtis);
- sumažėjęs apetitas;
- aukštas kraujospūdis;
- iškilęs, niežintis odos bėrimas (dilgėlinė);
- širdies raumenų sutrikimai (kardiomiopatija);
- galvos svaigimas, svaigulys ar miego sutrikimai (nemiga);
- pilvo sutrikimai, įskaitant skrandžio diskomfortą, pilvo pūtimą, pykinimą, skausmą, virškinimo sutrikimą, žagsėjimą, vėjavimą ar viduriavimą;
- didelis tam tikrų fermentų, įskaitant kraujo šarminės fosfatazės ir kepenų transaminazių fermentus, aktyvumas (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis kreatinino kiekis, pagal kurį vertinama inkstų funkcija (nustatytas kraujo tyrimais);
- EKG (elektrokardiogramos) pakitimai (vadinami „QT ir PR intervalo pailgėjimu“, „laidumo sutrikimu“, „tachikardija“ ir „pirmojo laipsnio atrioventrikuline blokada“);
- mažas „neutrofilų“ – su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių – skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatytas kraujo tyrimais).

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- nugaros skausmas, sąnarių skausmas;
- karščio pojūtis, veido arba kitų odos dalių paraudimas (paraudimo pojūtis);
- niežintis odos išbėrimas;
- mieguistumas;
- miego sutrikimai;
- spengimas ausyse (ūžesys [*tinnitus*]);
- vėmimas;
- žemas kraujospūdis;
- krūtinės skausmas (nesusijęs su širdies ligomis);
- tirpimas, neryškus matymas;
- staigus nervų sutrikimas, nuotaikos pokytis;
- šlapimo pūslės infekcija ir uždegimas (cistitas);
- hemorojus;
- konjunktyvitas (tam tikras akių uždegimas);
- nedidelis kalio kiekis (nustatytas kraujo tyrimais);
- širdies ritmo pokyčiai (ar sutrikimai);
- širdies vožtuvo sutrikimas (mitralinio vožtuvo nesandarumas);
- padengtas liežuvis, pasunkėjęs rijimas, burnos sausumas, raugėjimas neįprastas skonis išgėrus vaistą;
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į širdies raumenį (miokardo išemija);

- didelis kreatinfosfokinazės / kreatinfosfokinazės MB aktyvumas, kuris rodo staigiai sumažėjusį kraujo pritekėjimą širdies raumenį (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis troponino kiekis, kuris parodo širdies raumens sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis pigmento bilirubino kiekis, kuris rodo kepenų funkcijos sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis mioglobino kiekis, kuris rodo raumenų sužalojimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis šlapalo kiekis kraujyje, kuris rodo inkstų funkcijos sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis „limfocitų“, t. y., baltųjų kraujo ląstelių, padedančių organizmui kovoti su liga, skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- EKG (elektrokardiogramos) pakitimai (vadinami „nusileidusiu ST segmentu“, „pakitusiu ST-T segmentu“, „dešinės / kairės Hiso pluošto kojytės blokada“ ir „antrojo laipsnio atrioventrikuline blokada“).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Akynzeo**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Akynzeo sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra palonosetronas ir netupitantas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra trys tabletės (300 mg netupitanto) ir viena minkštoji kapsulė (palonosetrono hidrochlorido, atitinkančio 0,5 mg palonosetrono).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (E460), sacharozės lauro rūgšties esteriai, povidonas K-30, kroskarmelozės natrio druska, hidratuotas koloidinis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas, magnio stearatas, glicerolio monokaprilokapratas (I tipo), glicerolis, poliglicerolio oleatas, išgrynintas vanduo, butilhidroksianizolas (E320), želatina, sorbitolis (E420), 1,4 sorbitanas, titano dioksidas (E171), šelako lakas (iš dalies esterintas), geltonasis, raudonasis ir juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520).

Šio vaisto sudėtyje yra sacharozės, sorbitolio (E420), natrio ir gali būti sojos, daugiau informacijos žr. 2 skyriuje.

### **Akynzeo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Kietosios kapsulės yra matinės, su baltos spalvos korpusu, ant kurio yra atspausdintas užrašas „HE1“, ir karamelės spalvos dangteliu.

Pakuotėje yra 1 kapsulė aliuminio lizdinėje plokštelėje arba 4 x 1 kietosios kapsulės aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas ir gamintojas:**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**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

**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Farma Mondo  
Tel: + 370 698 36600

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą buvo peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Akynzeo 235 mg/0,25 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui** fosnetupitantas / palonosetronas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti Jums skirtą vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Akynzeo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Akynzeo
3. Kaip skiriamas Akynzeo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikomas Akynzeo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Akynzeo ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Akynzeo**

Akynzeo sudaro du vaistai („veikliosios medžiagos“), vadinamos:

- fosnetupitantu,
- palonosetronu.

##### **Kam Akynzeo vartojamas**

Akynzeo vartojamas vėžiu sergančių suaugusiųjų, kurie gydomi nuo vėžio „chemoterapija“, šleikštulio (pykinimo) arba vėmimo profilaktikai.

##### **Kaip veikia Akynzeo**

Chemoterapiniai vaistai gali išlaisvinti organizme medžiagas, vadinamas serotoninu ir medžiaga P. Jos stimuliuoja vėmimo centrą smegenyse, todėl galite jausti pykinimą arba vemti. Akynzeo sudėtyje esantys vaistai jungiasi prie nervų sistemoje esančių receptorių, kuriuos veikia serotoninas ir medžiaga P: fosnetupitantas, kuris Jūsų organizme paverčiamas netupitantu (NK<sub>1</sub> receptorių antagonistas), blokuoja medžiagos P receptorių, o palonosetronas (5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas) blokuoja tam tikrus serotonino receptorių. Šie vaistai, taip blokuodami medžiagos P ir serotonino veikimą, padeda išvengti vėmimo centro stimuliavimo ir jo sukeliama vėmimo.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Akynzeo**

##### **Akynzeo Jums skirti negalima, jeigu:**

- yra alergija fosnetupitantiui, netupitantiui arba palonosetronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jums skirtą vaistą;
- esate nėščia.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo, jeigu:

- sergate kepenų ligomis;
- sergate ūmiu žarnų nepraeinamumu arba anksčiau pasireiškė vidurių užkietėjimas;

- Jums arba artimiems Jūsų giminaičiams kada nors buvo pasireiškęs širdies ritmo sutrikimas, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“;
- sergate bet kokiais kitomis širdies ligomis;
- Jums buvo pasakyta, kad Jūsų kraujyje sutrikusi mineralų, pvz., kalio ir magnio, pusiausvyra ir tai nebuvo gydoma.

Jeigu bet kuri iš pirmiau išvardytų būklių Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo.

### **Vaikams ir paaugliams**

Akynzeo negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Akynzeo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- vaistus, vartojamus depresijai arba nerimui gydyti, vadinamus SSRI (selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitoriais), pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksaminą, citalopramą arba escitalopramą;
- vaistus, vartojamus depresijai arba nerimui gydyti, vadinamus SNRI (serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais), pvz., venlafaksiną, duloksetiną.

Taip pat pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nes gydytojui gali prireikti pakeisti šių kitų vaistų dozę:

- vaistus, kurie gali sutrikdyti širdies plakimą, pvz., amjodaroną, nikardipiną, chinidiną, moksifloksacino, haloperidolio, chlorpromazino, kvetiapino, tioridazino ar domperidono;
- vaistus, kurių terapinė platuma yra siaura ir kuriuos metabolizuoja pirmiausia CYP3A4, pvz., ciklosporiną, takrolimužą, sirolimužą, everolimužą, alfentanilį, diergotaminą, ergotaminą, fentanilį arba chinidiną;
- kai kuriuos chemoterapinius vaistus, pvz., docetakselį arba etopozidą;
- eritromiciną, – vartojamą bakterinėms infekcijoms gydyti;
- midazolamą – raminamąjį vaistą, vartojamą nerimui gydyti;
- deksametazoną – gali būti vartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti;
- ketokonazolą – vartojamą Kušingo sindromui gydyti;
- rifampiciną – vartojamą tuberkuliozei (TB) ir kitoms infekcijoms gydyti.

Jeigu vartojate bet kurį iš pirmiau išvardytų vaistų (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jums turi būti neskiriama Akynzeo, jeigu esate nėščia arba jeigu esate vaisinga moteris, nevartojanti kontracepcijos priemonių.

Jeigu vartojate Akynzeo, turite nežindyti. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną.



## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jums skyrus Akynzeo, galite jausti svaigulį ar nuovargį. Jeigu pajusite tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

## **Akynzeo sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 24,8 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,24 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Paruošus ir praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, galutinio tirpalo dozėje yra maždaug 202 mg natrio. Tai atitinka 10,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip skiriamas Akynzeo**

Rekomenduojama Akynzeo dozė yra vienas flakonas (kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto ir 0,25 mg palonosetrono) pirmąją Jūsų chemoterapijos dieną.

- Prieš vartojant milteliai paruošiami ir praskiedžiami.
- Akynzeo Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.
- Akynzeo leidžiamas infuzija į veną (lašinamas į veną) likus maždaug 30 minučių iki chemoterapijos pradžios.

Gydytojas paprašys Jūsų vartoti kitus vaistus, įskaitant kortikosteroidą (pvz., deksametazoną), kad padėtų sumažinti pykinimą ir vėmimą. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **Nustojus Jums skirti Akynzeo**

Akynzeo skiriamas chemoterapijos sukeliama pykinimui ir vėmimui išvengti. Jeigu nenorite, kad Jums būtų skiriamas Akynzeo, aptarkite tai su gydytoju. Jeigu nusprendėte, kad Jums nebūtų skiriama Akynzeo (ar kito panašaus vaisto), tikėtina, kad chemoterapija Jums sukels pykinimą ir vėmimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

Nustokite vartoti Akynzeo ir pasakykite gydytojui iš karto, jei pastebėjote šį sunkų šalutinį poveikį, nes Jums gali prireikti skubaus medicininio gydymo:

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija – jos požymiai gali būti dilgėlinė, odos išbėrimas, niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas, burnos, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas ir kartais staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

Jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- nuovargis.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- plaukų slinkimas;
- energijos trūkumas (silpnumo pojūtis);
- sumažėjęs apetitas;
- aukštas kraujospūdis;
- iškilęs, niežtintis odos bėrimas (dilgėlinė);
- širdies raumenų sutrikimai (kardiomiopatija);
- galvos svaigimas, svaigulys ar miego sutrikimai (nemiga);
- pilvo sutrikimai, įskaitant skrandžio diskomfortą, pilvo pūtimą, pykinimą, skausmą, virškinimo sutrikimą, žagsėjimą, vėjavimą ar viduriavimą;
- didelis tam tikrų fermentų, įskaitant kraujo šarminės fosfatazės ir kepenų transaminazių fermentus, aktyvumas (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis kreatinino kiekis, pagal kurį vertinama inkstų funkcija (nustatytas kraujo tyrimais);
- EKG (elektrokardiogramos) pakitimai (vadinami „QT ir PR intervalo pailgėjimu“, „laidumo sutrikimu“, „tachikardija“ ir „pirmojo laipsnio atrioventrikuline blokada“);
- mažas „neutrofilų“ – su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių – skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatytas kraujo tyrimais).

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- nugaros skausmas, sąnarių skausmas;
- karščio pojūtis, veido arba kitų odos dalių paraudimas (paraudimo pojūtis);
- niežtintis odos išbėrimas;
- mieguistumas;
- miego sutrikimai;
- spengimas ausyse (ūžesys [*tinnitus*]);
- vėmimas;
- žemas kraujospūdis;
- krūtinės skausmas (nesusijęs su širdies ligomis);
- tirpimas, neryškus matymas;
- staigus nervų sutrikimas, nuotaikos pokytis;
- šlapimo pūslės infekcija ir uždegimas (cistitas);
- hemorojus;
- konjunktyvitas (tam tikras akių uždegimas);
- nedidelis kalio kiekis (nustatytas kraujo tyrimais);
- širdies ritmo pokyčiai (ar sutrikimai);
- širdies vožtuvo sutrikimas (mitralinio vožtuvo nesandarumas);
- padengtas liežuvis, pasunkėjęs rijimas, burnos sausumas, raugėjimas, neįprastas skonis išgėrus vaistą;
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į širdies raumenį (miokardo išemija);
- didelis kreatinfosfokinazės / kreatinfosfokinazės MB aktyvumas, kuris rodo staigiai sumažėjusį kraujo pritekėjimą širdies raumenį (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis troponino kiekis, kuris parodo širdies raumens sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis pigmento bilirubino kiekis, kuris rodo kepenų funkcijos sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis mioglobino kiekis, kuris rodo raumenų sužalojimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis šlapalo kiekis kraujyje, kuris rodo inkstų funkcijos sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis „limfocitų“, t. y., baltųjų kraujo ląstelių, padedančių organizmui kovoti su liga, skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- EKG (elektrokardiogramos) pakitimai (vadinami „nusileidusiu ST segmentu“, „pakitusiu ST-T segmentu“, „dešinės / kairės Hiso pluošto kojų blokada“ ir „antrojo laipsnio atrioventrikuline blokada“).

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Akynzeo**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Visas laikas nuo paruošimo iki infuzijos pradžios neturi viršyti 24 valandų. Paruoštą tirpalą ir galutinį praskiestą tirpalą laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Akynzeo sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra fosnetupitantas ir palonosetronas. Kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto ir 0,25 mg palonosetrono.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, dinatrio edetatas (E386), natrio hidroksidas (E524), praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koreguoti).

Šio vaisto sudėtyje yra natrio, daugiau informacijos žr. 2 skyriuje.

### **Akynzeo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Akynzeo milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra sterilūs, balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai, tiekiami pakuotėje, kurioje yra vienas I tipo stiklo flakonas, užkimštas chlorobutilo silikonu padengtu guminiu kamščiu ir uždengtas aliumininiu dangteliu. Kiekviename flakone yra viena dozė.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

### **Registruotojas ir gamintojas:**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Farma Mondo  
Tél: + 370 698 36600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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

**Magyarország**

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

**Malte**

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

## Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą buvo peržiūrėtas

### Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Instrukcija, kaip paruošti ir praskiesti AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

### Akynzeo ruošimas

1 veiksmas	Aseptiškai suleiskite į flakoną 20 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Tirpiklį suleiskite į flakoną palei flakono sienelę, o ne čiurkšle, kad neputotų. Švelniai pasukiokite flakoną 3 minutes. Miltelius reikia ištirpinti prieš skiedžiant tirpalą infuziniame maišelyje.
2 veiksmas	Aseptiškai paruoškite infuzinį flakoną arba maišelį, užpildytą 30 ml 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
3 veiksmas	Praskiesti reikia iš karto po paruošimo (pagal 1 veiksmą). Aseptiškai įtraukite iš AKYNZEO flakono visą paruošto tirpalo tūrį ir perkeltkite jį į infuzinį flakoną arba maišelį, kuriame yra 30 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, kad visas tūris būtų 50 ml.
4 veiksmas	Atsargiai pavartykite flakoną arba maišelį, kol jo turinys visiškai ištirs.
5 veiksmas	Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar galutiniame praskiestame tirpale nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Pastebėję dalelių ir (arba) spalvos pokyčių, flakoną arba maišelį išmeskite.

Paruoštas ir praskiestas galutinis tirpalas išlieka stabilus 24 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

Jei tirpalas ir talpyklė leidžia, prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir spalvos pokyčių.

Paruoštas tirpalas atrodo taip pat kaip skiediklis.

Likusį tirpalą ir atliekas išmeskite. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šio vaistinio preparato negalima ruošti arba maišyti su tirpalais, kurių fizinis ir cheminis suderinamumas nenustatytas (žr. preparato charakteristikų santraukos (PCS) 6.2 skyrių).

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentratas infuziniam tirpalui** fosnetupitantas / palonosetronas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Akynzeo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Akynzeo
3. Kaip skiriamas Akynzeo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikomas Akynzeo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Akynzeo ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Akynzeo**

Akynzeo sudaro du vaistai („veikliosios medžiagos“), vadinamos:

- fosnetupitantu,
- palonosetronu.

##### **Kam Akynzeo vartojamas**

Akynzeo vartojamas vėžiu sergančių suaugusiųjų, kurie gydomi nuo vėžio „chemoterapija“, šleikštulio (pykinimo) arba vėmimo profilaktikai.

##### **Kaip veikia Akynzeo**

Chemoterapiniai vaistai gali išlaisvinti organizme medžiagas, vadinamas serotoninu ir medžiaga P. Jos stimuliuoja vėmimo centrą smegenyse, todėl galite jausti pykinimą arba vemti. Akynzeo sudėtyje esantys vaistai jungiasi prie nervų sistemoje esančių receptorių, kuriuos veikia serotoninas ir medžiaga P: fosnetupitantas, kuris Jūsų organizme paverčiamas netupitantu (NK<sub>1</sub> receptorių antagonistas), blokuoja medžiagos P receptorių, o palonosetronas (5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas) blokuoja tam tikrus serotonino receptorių. Šie vaistai, taip blokuodami medžiagos P ir serotonino veikimą, padeda išvengti vėmimo centro stimuliavimo ir jo sukeliama vėmimo.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Akynzeo**

##### **Akynzeo Jums skirti negalima, jeigu:**

- yra alergija fosnetupitantiui, netupitantiui arba palonosetronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą;
- esate nėščia.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo, jeigu:

- sergate kepenų ligomis;
- sergate ūmiu žarnų nepraeinamumu arba anksčiau pasireiškė vidurių užkietėjimas;

- Jums arba artimiems Jūsų giminaičiams kada nors buvo pasireiškęs širdies ritmo sutrikimas, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“;
- sergate bet kokiais kitomis širdies ligomis;
- Jums buvo pasakyta, kad Jūsų kraujyje sutrikusi mineralų, pvz., kalio ir magnio, pusiausvyra ir tai nebuvo gydoma.

Jeigu bet kuri iš pirmiau išvardytų būklių Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo.

### **Vaikams ir paaugliams**

Akynzeo negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Akynzeo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- vaistus, vartojamus depresijai arba nerimui gydyti, vadinamus SSRI (selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitoriais), pvz., fluoksetiną, paroksetiną, sertraliną, fluvoksamį, citalopramą arba escitalopramą;
- vaistus, vartojamus depresijai arba nerimui gydyti, vadinamus SNRI (serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais), pvz., venlafaksiną, duloksetiną.

Taip pat pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nes gydytojui gali prireikti pakeisti šių kitų vaistų dozę:

- vaistus, kurie gali sutrikdyti širdies plakimą, pvz., amjodaroną, nikardipiną, chinidiną, moksifloksacino, haloperidolio, chlorpromazino, kvetiapino, tioridazino ar domperidono;
- vaistus, kurių terapinė platuma yra siaura ir kuriuos metabolizuoja pirmiausia CYP3A4, pvz., ciklosporiną, takrolimužą, sirolimužą, everolimužą, alfentanilį, diergotaminą, ergotaminą, fentanilį arba chinidiną;
- kai kuriuos chemoterapinius vaistus, pvz., docetakselį arba etopozidą;
- eritromiciną, – vartojamą bakterinėms infekcijoms gydyti;
- midazolamą – raminamąjį vaistą, vartojamą nerimui gydyti;
- deksametazoną – gali būti vartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti;
- ketokonazolą – vartojamą Kušingo sindromui gydyti;
- rifampiciną – vartojamą tuberkuliozei (TB) ir kitoms infekcijoms gydyti.

Jeigu vartojate bet kurį iš pirmiau išvardytų vaistų (arba dėl to nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Akynzeo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jums turi būti neskiriama Akynzeo, jeigu esate nėščia arba jeigu esate vaisinga moteris, nevartojanti kontracepcijos priemonių.

Jeigu vartojate Akynzeo, turite nežindyti. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jums skyrus Akynzeo, galite jausti svaigulį ar nuovargį. Jeigu pajusite tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

## **Akynzeo sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 24,4 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,22 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, galutinio tirpalo dozėje yra maždaug 202 mg natrio. Tai atitinka 10,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip skiriamas Akynzeo**

Rekomenduojama Akynzeo dozė yra vienas flakonas (kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto ir 0,25 mg palonosetrono) pirmąją Jūsų chemoterapijos dieną.

- Prieš vartojant koncentratas praskiedžiamas.
- Akynzeo Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.
- Akynzeo leidžiamas infuzija į veną (lašinamas į veną) likus maždaug 30 minučių iki chemoterapijos pradžios.

Gydytojas paprašys Jūsų vartoti kitus vaistus, įskaitant kortikosteroidą (pvz., deksametazoną), kad padėtų sumažinti pykinimą ir vėmimą. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **Nustojus Jums skirti Akynzeo**

Akynzeo skiriamas chemoterapijos sukeliama pykinimui ir vėmimui išvengti. Jeigu nenorite, kad Jums būtų skiriamas Akynzeo, aptarkite tai su gydytoju. Jeigu nusprendėte, kad Jums nebūtų skiriama Akynzeo (ar kito panašaus vaisto), tikėtina, kad chemoterapija Jums sukels pykinimą ir vėmimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

Nustokite vartoti Akynzeo ir pasakykite gydytojui iš karto, jei pastebėjote šį sunkų šalutinį poveikį, nes Jums gali prireikti skubaus medicininio gydymo:

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija – jos požymiai gali būti dilgėlinė, odos išbėrimas, niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas, burnos, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas ir kartais staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

Jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- nuovargis.



**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- plaukų slinkimas;
- energijos trūkumas (silpnumo pojūtis);
- sumažėjęs apetitas;
- aukštas kraujospūdis;
- iškilęs, niežtintis odos bėrimas (dilgėlinė);
- širdies raumenų sutrikimai (kardiomiopatija);
- galvos svaigimas, svaigulys, ar miego sutrikimai (nemiga);
- pilvo sutrikimai, įskaitant skrandžio diskomfortą, pilvo pūtimą, pykinimą, skausmą, virškinimo sutrikimą, žagsėjimą, vėjavimą ar viduriavimą;
- didelis tam tikrų fermentų, įskaitant kraujo šarminės fosfatazės ir kepenų transaminazių fermentus, aktyvumas (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis kreatinino kiekis, pagal kurį vertinama inkstų funkcija (nustatytas kraujo tyrimais);
- EKG (elektrokardiogramos) pakitimai (vadinami „QT ir PR intervalo pailgėjimu“, „laidumo sutrikimu“, „tachikardija“ ir „pirmojo laipsnio atrioventrikuline blokada“);
- mažas „neutrofilų“ – su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių – skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatytas kraujo tyrimais).

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- nugaros skausmas, sąnarių skausmas;
- karščio pojūtis, veido arba kitų odos dalių paraudimas (paraudimo pojūtis);
- niežtintis odos išbėrimas;
- mieguistumas;
- miego sutrikimai;
- spengimas ausyse (ūžesys [*tinnitus*]);
- vėmimas;
- žemas kraujospūdis;
- krūtinės skausmas (nesusijęs su širdies ligomis);
- tirpimas, neryškus matymas;
- staigus nervų sutrikimas, nuotaikos pokytis;
- šlapimo pūslės infekcija ir uždegimas (cistitas);
- hemorojus;
- konjunktyvitas (tam tikras akių uždegimas);
- nedidelis kalio kiekis (nustatytas kraujo tyrimais);
- širdies ritmo pokyčiai (ar sutrikimai);
- širdies vožtuvo sutrikimas (mitralinio vožtuvo nesandarumas);
- padengtas liežuvis, pasunkėjęs rijimas, burnos sausumas, raugėjimas, neįprastas skonis išgėrus vaistą;
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į širdies raumenį (miokardo išemija);
- didelis kreatinfosfokinazės / kreatinfosfokinazės MB aktyvumas, kuris rodo staigiai sumažėjusį kraujo pritekėjimą širdies raumenį (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis troponino kiekis, kuris parodo širdies raumens sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis pigmento bilirubino kiekis, kuris rodo kepenų funkcijos sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis mioglobino kiekis, kuris rodo raumenų sužalojimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis šlapalo kiekis kraujyje, kuris rodo inkstų funkcijos sutrikimą (nustatytas kraujo tyrimais);
- didelis „limfocitų“, t. y., baltųjų kraujo ląstelių, padedančių organizmui kovoti su liga, skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatytas kraujo tyrimais);
- EKG (elektrokardiogramos) pakitimai (vadinami „nusileidusiu ST segmentu“, „pakitusiu ST-T segmentu“, „dešinės / kairės Hiso pluošto kojų blokada“ ir „antrojo laipsnio atrioventrikuline blokada“).

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Akynzeo**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Visas laikas nuo praskiedimo iki infuzijos pradžios neturi viršyti 24 valandų. Praskiestą tirpalą laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Akynzeo sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra fosnetupitantas ir palonosetronas. Kiekviename flakone yra 235 mg fosnetupitanto ir 0,25 mg palonosetrono.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, dinatrio edetatas (E386), natrio hidroksidas (E524), praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koreguoti) ir vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra natrio, daugiau informacijos žr. 2 skyriuje.

### **Akynzeo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Akynzeo koncentratas infuziniam tirpalui yra sterilus, skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, tiekiamas pakuotėje, kurioje yra vienas vienos dozės 20 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas chlorobutilo silikonu padengtu guminiu kamščiu ir uždengtas aliumininium dangteliu. Kiekviename flakone yra viena dozė.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

### **Registruotojas ir gamintojas:**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Farma Mondo  
Tél: + 370 698 36600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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

**Magyarország**

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

**Malte**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą buvo peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Instrukcija, kaip praskiesti AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

### **Akynzeo ruošimas**

1 veiksmas	Aseptiškai paruoškite infuzinį flakoną arba maišelį, užpildytą 30 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.
2 veiksmas	Aseptiškai įtraukite iš AKYNZEO flakono visą koncentrato tūrį ir perkeltite jį į infuzinį flakoną arba maišelį, kuriame yra 30 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, kad visas tūris būtų 50 ml.
3 veiksmas	Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar galutiniame praskiestame tirpale nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Pastebėję dalelių ir (arba) spalvos pokyčių, flakoną arba maišelį išmeskite.

Praskiestas galutinis tirpalas išlieka stabilus 24 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

Jei tirpalas ir talpyklė leidžia, prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir spalvos pokyčių.

Praskiestas tirpalas atrodo taip pat kaip skiediklis.

Likusį tirpalą ir atliekas išmeskite. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šio vaistinio preparato negalima praskiesti arba maišyti su tirpalais, kurių fizinis ir cheminis suderinamumas nenustatytas (žr. preparato charakteristikų santraukos (PCS) 6.2 skyrių).