

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 300 mg ta' netupitant u palonosetron hydrochloride, ekwivalenti għal 0.5 mg ta' palonosetron.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 7 mg ta' sorbitol (E420) u 20 mg ta' sucrose. Jista' jkun fih ukoll traċċa ta' lecithin li jiġi mis-sojja.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Kapsula ta' ġelatina opaka ta' daqs "0" (tul 21.7 mm) b'korp abjad u għatu lewn il-karamella b'"HE1" stampata fuq il-korp. Il-kapsula iebsa hi mimlija bi tliet pilloli u kapsula ratba waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Akynzeo hu indikat fl-adulti għall-:

- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer emetogenika hafna, ibbażata fuq cisplatin.
- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer moderatament emetogenika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Kapsula waħda ta' 300 mg/0.5 mg għandha tingħata madwar siegħa qabel il-bidu ta' kull ċiklu ta' kimoterapija.

Id-doża rakkomandata ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50 % meta tingħata flimkien ma' kapsuli ta' netupitant/palonosetron (ara sezzjoni 4.5 u l-iskeda tal-għoti fl-istudji kliniċi f'sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża għg mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani. Għandu jkun hemm kawtela meta tuża dan il-prodott mediċinali f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena, minħabba l-half-life twila tas-sustanzi attivi u l-esperjenza limitata f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

Aġġustament fid-doża għg mhuwiex ikkunsidrat li hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi. It-tneħħija ta' netupitant mill-kliewi hi neglijabbli. Indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' palonosetron. Esponiment

sistemiku totali għal palonosetron ġol-vini żdied b' madwar 28% f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliwi meta mqabbel ma' individwi b' saħħithom. Il-farmakokinetika ta' palonosetron jew netupitant ma ġietx studjata f' pazjenti b' mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jeħtieġu emodijalizi, u m'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effikaċja jew is-sigurtà ta' kapsuli ta' netupitant/palonosetron f' dawn il-pazjenti. Għalhekk, l-użu f' dawn il-pazjenti għandu jiġi evitat.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti b' indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5-8). Tezisti dejta limitata f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child Pugh ta' ≥ 9). Billi l-użu f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied jista' jiġi assoċjat ma' żieda fl-esponiment ta' netupitant, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b' kawtela f' dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-kapsuli ta' Akynzeo fil-popolazzjoni pedjatrika għadhom ma ġewx determinati s' issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula iebes għandha tinbela' shiħa u m'għandhiex tinfetħ peress li fiha 4 komponenti farmakokinetiċi uniċi li għandhom jiġu mogħtija fl-istess hin.

Tista' tittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Stitikezza

Minhabba li palonosetron jista' jżid iż-żmien tal-mogħdija mill-musrana l-kbira, pazjenti bi storja medika ta' stitikezza jew b' sinjali ta' ostruzzjoni intestinali sottoakuta, għandhom jiġu mmonitorjati wara l-ġhoti (ara sezzjoni 4.8).

Is-sindrome ta' serotonin

Kien hemm rapporti ta' sindrome ta' serotonin bl-użu ta' antagonisti ta' 5-HT₃ jew wahidhom jew flimkien ma' prodotti mediċinali serotonerġiċi oħrajn (li jinkludu inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs) u inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' noradrenaline (SNRIs). Osservazzjoni xierqa ta' pazjenti għal sintomi li jixbhu s-sindrome ta' serotonin hi rakkomandata (ara sezzjoni 4.8).

Titwil tal-QT

Studju dwar ECG twettaq fuq voluntiera b' saħħithom, nisa u rġiel adulti, b' netupitant orali jew 200 jew 600 mg mogħti flimkien ma' palonosetron orali 0.5 jew 1.5 mg, rispettivament. L-istudju ma wera l-ebda effetti klinikament importanti fuq il-parametri tal-ECG: l-akbar point estimate tal-placebo u l-intervall QTc ikkoreġut fil-linja bażi kien ta' 7.0 ms (limitu tal-kunfidenza ta' fuq ta' 95% fuq naħa waħda ta' 8.8 ms), osservat 16-il siegħa wara l-ġhoti ta' dozi supraterapewtiċi (600 mg ta' netupitant

u 1.5 mg ta' palonosetron). Upper 95% confidence limit tal-point estimates tal-placebo u QTcI ikkoreġut fil-linja bażi kien il-ħin kollu fil-medda ta' 10 ms fil-punti kollha ta' ħin fuq perjodu ta' jumejn wara l-ġhoti tas-sustanza tal-istudju.

Madankollu, billi l-kapsuli ta' netupitant/palonosetron fihom antagonist tar-riċetturi 5-HT₃, għandu jkun hemm kawtela meta jsir użu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jżidu l-intervall tal-QT jew f'pazjenti li għandhom jew li x'aktarx li jiżviluppaw titwil tal-intervall tal-QT. Dawn il-kundizzjonijiet jinkludu pazjenti bi storja medika personali jew tal-familja ta' titwil tal-QT, anormalitajiet fl-elettroliti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmija, disturbi tal-konduzzjoni, u f'pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali antiarritmiċi jew prodotti mediċinali oħrajn li jwasslu għal titwil tal-QT jew anormalitajiet fl-elettroliti. Ipokalemija u ipomanjesemija għandhom jiġu korretti qabel l-ġhoti.

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied billi hemm dejta limitata disponibbli f'dawn il-pazjenti.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu sustanzi attivi orali mogħtija fl-istess ħin li jiġu metabolizzati primarjament permezz ta' CYP3A4 u li jkollhom medda terapewtika dejqa (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4

Netupitant hu inibitur moderat ta' CYP3A4 u jista' jżid l-esponiment ta' sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4, eż. docetaxel (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fit-tossiċità ta' sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4, li jinkludu irinotecan. Barra minn hekk, netupitant jista' wkoll jaffettwa l-effikaċja ta' sustanzi kimoterapewtiċi li jeħtieġu attivazzjoni permezz tal-metaboliżmu ta' CYP3A4.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 7 mg ta' sorbitol (E420) f'kull kapsula iebsa.

Għandu jittiehed kont tal-effett addittiv ta' prodotti mediċinali li fihom sorbitol (E420) (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll teħid ta' sorbitol (E420) (jew fructose) mad-dieta.

Il-kontenut ta' sorbitol (E420) fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess ħin.

Dan il-prodott mediċinali fih ukoll 20 mg sucrose f'kull kapsula. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrase-isomaltase, m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

Jista' jkun fih ukoll traċċa ta' lecithin li jiġi mis-sojja. Għalhekk, pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal karawett jew sojja, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' reazzjoni allergika (ara sezzjoni 4.8).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Meta l-kapsuli ta' netupitant u palonosetron jinuzaw flimkien ma' inibitur ieħor ta' CYP3A4, il-konċentrazzjonijiet ta' netupitant fil-plażma jistgħu jkunu għoljin. Meta dan il-prodott mediċinali jintuża fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A4, il-konċentrazzjonijiet ta' netupitant fil-plażma jistgħu jitnaqqsu, u dan jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja. Dan il-prodott mediċinali jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess ħin li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A4.

Fil-bnedmin, netupitant jiġi eliminat primarjament permezz ta' metaboliżmu fil-fwied medjat minn CYP3A4 bi tneħħija marginali mill-kliewi. F'doża ta' 300 mg fil-bnedmin, netupitant hu substrat u inibitur moderat ta' CYP3A4. Palonosetron jiġi eliminat mill-ġisem permezz kemm ta' tneħħija mill-

kliewi kif ukoll minn passaġġi metabolici, b'dawn tal-aħħar li jkunu medjati permezz ta' enzimi multipli ta' CYP. Palonosetron jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2D6, b'kontribuzzjoni żgħira mill-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2. Ibażat fuq studji *in vitro*, palonosetron ma jinibixxix jew jinduċi l-isoenzim ta' ċitokrom P450 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Interazzjoni bejn netupitant orali u palonosetron orali:

L-ebda interazzjonijiet farmakokinetici klinikament rilevanti ma ġew osservati bejn netupitant orali u palonosetron orali.

Interazzjoni ma' substrati ta' CYP3A4:

Dexamethasone

L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' 300 mg ta' netupitant ma' kors ta' dexamethasone (20 mg f' Jum 1, segwit minn 8 mg darbtejn kuljum minn Jum 2 sa Jum 4) żiedu b'mod sinifikanti l-esponiment għal dexamethasone b'mod li jiddependi miż-żmien u d-doża. L-AUC₀₋₂₄ (Jum 1), l-AUC₂₄₋₃₆ (Jum 2) u l-AUC₈₄₋₁₀₈ u l-AUC_{84-∞} (Jum 4) ta' dexamethasone żdiedu bi 2.4 darbiet, bl-ġhoti flimkien ta' 300 mg ta' netupitant. Il-profil farmakokinetiku ta' netupitant ma nbidilx meta ngħata flimkien ma' dexamethasone.

Għaldaqstant, id-doża ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50% meta tingħata flimkien ma' kapsuli ta' netupitant/palonosetron (ara sezzjoni 4.2).

Prodotti mediċinali kimoterapewtiċi (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide)

L-esponiment għal docetaxel u etoposide żdied b'37% u 21%, rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' kapsuli ta' netupitant/palonosetron. Ma ġie osservat l-ebda effett konsistenti b'cyclophosphamide wara l-ġhoti flimkien ma' netupitant.

Kontraċettivi orali

Kapsuli ta' netupitant/palonosetron, meta ngħataw ma' doża orali waħda ta' 60 µg ta' ethinylestradiol u 300 µg ta' levonorgestrel, ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq l-AUC ta' ethinylestradiol, u żiedu l-AUC ta' levonorgestrel b'1.4 darbiet; effetti klinici fuq l-effikaċja ta' kontraċezzjoni ormonali mhumiex probabbli. Ma ġie osservat l-ebda tibdil rilevanti fil-farmakokinetika ta' netupitant u palonosetron.

Erythromycin u Midazolam

L-esponiment għal erythromycin u midazolam żdied b'madwar 1.3 u 2.4 darbiet, rispettivament, meta kull wieħed minnhom ingħata flimkien ma' netupitant. Dawn l-effetti ma ġewx ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti. Il-profil farmakokinetiku ta' netupitant ma ġiex affettwat mill-ġhoti fl-istess hin jew ta' midazolam jew ta' erythromycin. L-effetti potenzjali ta' żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam jew benzodiazepines oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (alprazolam, triazolam) għandhom jiġu kkunsidrati meta dawn is-sustanzi attivi jingħataw flimkien ma' kapsuli ta' netupitant/palonosetron.

Prodotti mediċinali serotoninergici (eż. SSRIs u SNRIs)

Kien hemm rapporti tas-sindrome ta' serotonin wara l-użu fl-istess hin ta' antagonisti ta' 5-HT₃ u prodotti mediċinali serotoninergici oħrajn (li jinkludu SSRIs bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram jew escitalopram u SNRIs bħal venlafaxine jew duloxetine) (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' Akynzeo

Netupitant jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4; għalhekk, l-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu jew jinduċu l-attività ta' CYP3A4, tista' tinfluwenza l-konċentrazzjonijiet ta' netupitant fil-plażma. Konsegwentement, l-ġhoti fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole) għandu jsir b'kawtela, u l-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin) għandu jiġi evitat. Madankollu, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela

f'pazjenti li fl-istess hin b'mod orali qeghdin jinghataw sustanzi attivi b'firxa terapewtika dejqa li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4, bhal cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl u quinidine.

L-effett ta' ketoconazole u rifampicin

L-ghoti tal-inibitur ta' CYP3A4 ketoconazole kapsuli ta' netupitant/palonosetron, zied l-AUC ta' netupitant b'1.8 darbiet u $s-C_{max}$ b'1.3 darbiet meta mqabbel mal-ghoti ta' kapsuli ta' netupitant/palonosetron wahidhom. L-ghoti fl-istess hin ma' ketoconazole ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron.

L-ghoti tal-induttur ta' CYP3A4 rifampicin ma' Akynzeo wahdu, naqqas l-AUC ta' netupitant b'5.2 darbiet u $s-C_{max}$ bi 2.6 darbiet. L-ghoti fl-istess hin ta' rifampicin ma affettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. Konsegwentement, l-ghoti fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole) ghandu jsir b'kawtela, u l-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin) ghandu jigi evitat.

Interazzjonijiet addizzjonali

Il-kapsuli ta' netupitant/palonosetron mhux probabbli li jinteragixxu ma' prodotti medicinali li huma substrati ta' P-gp. Netupitant mhuwiex substrat ghal P-gp. Meta netupitant inghata f'Jum 8 ta' kors ta' 12-il jum ta' digoxin, ma gie osservat l-ebda tibdil fil-farmakokinetika ta' digoxin.

L-inibizzjoni tal-BCRP ittrasportat mill-effluss u l-isożima tal-glukuronidazzjoni UGT2B7 minn netupitant u l-metaboliti tieghu mhijiex probabbli, u jekk issehħ, fit ghandha rilevanza klinika. Dejta in vitro tissuggerixxi li netupitant jinibixxi UGT2B7; il-qawwa ta' dan l-effett fi sfond kliniku ma gietx stabbilita. Il-kawtela hi rakkomandata meta netupitant jigi kkombinat ma' substrat orali ta' din l-enzima (eż. zidovudine, valproic acid, morfina).

Dejta in vitro tissuggerixxi li netupitant jinibixxi l-effluss tat-trasportatur BCRP. Ir-rilevanza klinika ta' dan l-effett ma gietx stabbilita.

Dejta in vitro data turi li netupitant hu inibitur ta' P-gp. Fi studju li twettaq f'voluntiera b'sahhithom, netupitant ma affettwax l-esponiment ta' digoxin, substrat ta' P-gp, filwaqt li zied is- C_{max} tieghu b'1.09 darbiet [90%CI 0.9-1.31]. Mhux eskluż li dan l-effett jista' jkun iktar noteboli, u mbaghad klinikament rilevanti, f'pazjenti bil-kanċer, l-aktar dawk li jkollhom funzjoni anormali tal-kliewi. Ghalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta netupitant jigi kkombinat ma' digoxin jew ma' substrati oħrajn ta' P-gp bhal dabigatran, jew colchicine.

4.6 Fertilità, tqala u treddegh

Nisa li jistghu johorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistghu johorġu tqal m'ghandhomx ikunu tqal jew johorġu tqal waqt li jkunu fuq il-kura b' kapsuli ta' netupitant/palonosetron. Ghandu jsir test tat-tqala fuq in-nisa kollha li jkunu ghadhom ma ghaddewx mill-menopawsa qabel il-kura b' Akynzeo. Nisa li jistghu johorġu tqal ghandhom juzaw kontraċettiv effettiv waqt it-terapija u sa xahar wara t-trattament b'dan il-prodott medicinali.

Tqala

Netupitant

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' netupitant f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva li tinkludi effetti teratogenici fil-fniek minghajr margni ta' sigurtà (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx dejta dwar l-użu ta' netupitant f'nisa tqal.

Palonosetron

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' palonosetron f'nisa tqal. Dejta mill-annimali ma wrietx effetti diretti jew indiretti tossici ta' palonosetron fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Il-kapsuli ta' netupitant/palonosetron huma kontra-indikati waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux maghruf jekk palonosetron jew netupitant jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Il-kapsuli ta' netupitant/palonosetron m'għandhomx jintużaw waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'dan il-prodott mediċinali u għal xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

Netupitant

L-ebda effett fuq il-fertilità ma ġie osservat fi studji fuq l-animali.

Palonosetron

Ġiet osservata degenerazzjoni tal-epitelju seminiferu fi studju fuq il-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-kapsuli ta' netupitant/palonosetron għandhom effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba li jistgħu jikkagunaw sturdament, nġhas jew għeja kbira, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk isefħu sintomi bħal dawn.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi komuni rrapportati b'kapsuli ta' netupitant/palonosetron kienu wġiġh ta' ras (3.6%), stitikezza (3.0%) u għeja (1.2%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza.

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

Komuni (ħafna ($\geq 1/10$),

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$),

Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$),

Rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$),

Rari ħafna ($< 1/10\ 000$),

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux komuni | Rari |
|---|----------------|---|---|
| <i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i> | | | Ċistite |
| <i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i> | | Newtropsenja | Lewkopenija |
| | | Lewkoċitosi | Limfoċitosi |
| <i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i> | | Tnaqqis fl-aptit | Ipokalemija |
| <i>Disturbi psikjatriċi</i> | | Nuqqas ta' rqaq | Psikozi akuta |
| | | | Tibdil fil-burdata |
| | | | Problemi biex torqod |
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i> | Ugħigh ta' ras | Sturdament | Ipoestesija |
| | | | Ħedla |
| <i>Disturbi fl-ghajnejn</i> | | | Konguntivite |
| | | | Vista mċajpra |
| <i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i> | | Mejt | Tinnitus |
| <i>Disturbi fil-qalb</i> | | Imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad | Arritmija |
| | | Kardjomijopatija | Imblokk atriyoventrikulari tat-tieni grad |
| | | Disturb fil-konduzzjoni | Imblokk tal-bundle branch tax-xellug |
| | | Takikardija | Imblokk tal-bundle branch tal-lemin |
| | | | Inkompetenza tal-valv mitrali |
| | | | Iskemija mijokardijaka |
| <i>Disturbi vaskulari</i> | | Pressjoni għolja | Fwawar |
| | | | Pressjoni baxxa |
| <i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i> | | Sulluzzu | |
| <i>Disturbi gastro-intestinali</i> | Stitikezza | Distensjoni addominali | Ħalq xott |
| | | Ugħigh addominali | Disfaġġja |
| | | Dijarea | Tifwiq |
| | | Dispepsija | Morliti |
| | | Gass | Ilsien miksi |
| <i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i> | | Dardir | Rimettar |
| | | Alopeċja | Eritema |
| | | Urtikarja | Ħakk |
| <i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i> | | | Raxx |
| | | | Ugħigh fid-dahar |
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | Gheja | Astenja | Ugħigh fl-estrematijiet |
| | | | Thoss is-shana |
| | | | Ugħigh mhux kardijaku fis-sider |
| | | | Togħma anormali tal-prodott |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux komuni | Rari |
|--|---------------|------------------------------------|--|
| <i>Investigazzjonijiet</i> | | Żieda fit-transaminases tal-fwied | Żieda fil-bilirubina tad-demmm |
| | | Żieda f' alkaline phosphatase | Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm |
| | | Żieda fil-kreatinina tad-demmm | Żieda fil-creatine phosphokinase MB fid-demmm |
| | | Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram | Żieda fil-urea fid-demmm |
| | | | Tnaqqis fis-segment ST fuq l-elettrokardjogram |
| | | | Segment ST anormali fuq l-elettrokardjogram |
| | | | Żieda fil-myoglobin fid-demmm |
| | | | Żieda fl-ghadd tan-newtrofili |
| | | | Żieda fi troponin |

Data miġbura wara t-tqeghid fis-suq tindika li l-profil tar-reazzjonijiet avversi huwa ġeneralment simili għal dak li deher fil-provi kliniċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Netupitant:

L-ebda reazzjonijiet avversi komuni ma ġew attribwiti għal netupitant, il-komponent il-ġdid tal-kombinazzjoni fissa.

Palonosetron:

Każijiet ta' stitikezza b'sadd tal-ippurgar u li kienu jehtieġu li l-pazjent jiddaħhal l-isptar, ġew irrappurtati b'rabta ma' palonosetron 0.75 mg.

Barra minn hekk, nefha fl-ghajnejn, qtugħ ta' nifs u mijalgija bhala reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati b'palonosetron orali iżda ma ġewx osservati matul l-iżvilupp ta' dan il-prodott mediċinali. Dawn ir-reazzjonijiet kollha ma kinux komuni.

Każijiet rari ħafna ta' anafilassi, reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi u xokk ġew irrappurtati mill-użu wara t-tqeghid fis-suq ta' palonosetron ġol-vini. Is-sinjali jistgħu jinkludu horriqija, ħakk, angjoedima, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm, tagħfis fil-ġriżmejn, tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs, telfien tas-sens.

Kien hemm ukoll rapporti ta' sindrome ta' serotonin. Is-sinjali jistgħu jinkludu roġħda, aġitazzjoni, għaraq, movimenti mijokloniċi, ipertonija u deni.

Kapsula kombinata ta' netupitant u palonosetron:

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun fih traċċa ta' lecithin li jiġi mis-sojja. Għalhekk pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal karawett jew sojja, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' reazzjoni allergika. Is-sinjali jistgħu jinkludu horriqija, raxx tal-ġilda, ħakk, diffikultà biex tiehu nifs jew tibra', nefha fil-halq, fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, u xi kultant tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Abbażi tal-esperjenza b'individwi f'saħħithom li ngħataw netupitant orali 600 mg f'kombinazzjoni ma' palonosetron 1.50 mg, is-sintomi akuti potenzjali ta' doża eċċessiva huma wġiġh ta' ras, sturdament, stitikezza, ansjetà, palpatazzjonijiet, burdata ewforika u wġiġh fir-riglejn. F'każ ta' doża eċċessiva, il-prodott medicinali għandu jitwaqqaf, u kura ġenerali ta' appoġġ u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti. Minhabba l-attività antiemetika ta' netupitant u palonosetron, emesi indotta minn prodott medicinali tista' ma tkunx effettiva. Ma sarux studji dwar id-dijalisi. Madankollu, minhabba l-volum kbir ta' distribuzzjoni ta' palonosetron u netupitant, id-dijalisi mhix probabbli li se tkun kura effettiva għal doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u antinawseanti, antagonisti ta' serotonin (5-HT₃); Kodiċi ATC: A04AA55

Mekkanizmu ta' azzjoni

Netupitant hu antagonist selettiv tas-sustanza umana, riċetturi ta' P/neurokinin 1 (NK₁).

Palonosetron hu antagonist tar-riċetturi ta' 5-HT₃ b'affinità qawwija ta' twaħħil għal dan ir-riċettur, u fit jew ebda affinità għal riċetturi oħrajn. Sustanzi kimoterapewtiċi jipproduċu dardir u rimettar billi jstimulaw il-ħruġ ta' serotonin miċ-ċelluli enterochromaffin tal-musrana ż-żgħira. Serotonin imbagħad jattiva r-riċetturi ta' 5-HT₃ li jinsabu fuq afferenti vagali biex jibda l-proċess tar-rimettar.

Emesi li tittardja ġiet assoċjata mal-attivazzjoni tar-riċetturi ta' neurokinin 1 (NK₁) tal-familja tachykinin (iddistribwiti b'mod wiesa' fis-sistemi nervużi ċentrali u periferali) minn sustanza P. Kif muri fi studji *in vitro* u *in vivo*, netupitant jinibixxi risponsi medjati minn sustanza P.

Intwera li netupitant jaqsam il-barriera demm-moħħ b'okkupanza tar-riċettur ta' NK₁ ta' 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, u 76.0% fl-istriatum wara 6, 24, 48, 72, u 96 siegħa, rispettivament, wara l-ġhoti ta' 300 mg ta' netupitant.

Effikaċja klinika u sigurtà

Intwera li l-ġhoti orali ta' Akynzeo flimkien ma' dexamethasone jipprevjeni dardir u rimettar akuti u li jittardjaw, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer li kienu emetogeniċi b'mod qawwi jew moderat f'żewġ studji importanti ħafna separati.

Studju dwar Kimoterapija Kontra l-Kanċer Emetogenika b'Mod Qawwi (Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC))

Fi studju kliniku multicentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, parallel, double-blind u kkontrollat, li sar fuq 694 pazjent, l-effikaċja u s-sigurtà ta' doži waħidhom ta' netupitant orali flimkien ma' palonosetron orali, tqabblu ma' doża waħda orali ta' palonosetron f'pazjenti bil-kanċer li kienu qed jirċievu kors ta' kimoterapija li kien jinkludi cisplatin (doża medjana = 75 mg/m²). L-effikaċja ta' Akynzeo ġiet evalwata f'135 pazjent li rċievw doża waħda orali (netupitant 300 mg u palonosetron 0.5 mg) u 136 pazjent li rċievw palonosetron orali 0.5 mg waħdu.

Il-korsijiet ta' kura għall-partijiet tal-istudju dwar Akynzeo u palonosetron 0.5 mg qed jintwerew fit-Tabella hawn taħt.

Tabella 2: Kors ta' kura antiemetika orali — Studju HEC

| Kors ta' kura | Jum 1 | Jiem 2 sa 4 |
|----------------------|--|------------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0.5 mg) Dexamethasone 12 mg | Dexamethasone 8 mg darba kuljum |
| Palonosetron | Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg | Dexamethasone 8 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarju kienet ir-rata ta' rispons komplet (CR) (definita bħala l-ebda episodju emetiku, l-ebda medikazzjoni ta' salvataġġ) wara 120 siegħa (fażi globali) wara l-bidu tal-ġoti tal-kimoterapija emetogenika b'mod qawwi.

Sommarju tar-riżultati ewlenin minn dan l-istudju qed jintwera fit-Tabella 3 hawn taħt.

Tabella 3: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija b'cisplatin li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-fażi

| | Akynzeo N=135 % | Palonosetron 0.5 mg N=136 % | valur p |
|---|-----------------------|--------------------------------------|---------|
| Punt aħhari primarju | | | |
| Rispons sħiħ | | | |
| Fażi globali [§] | 89.6 | 76.5 | 0.004 |
| Punti aħharin sekondarji maġġuri | | | |
| Rispons sħiħ [‡] | | | |
| Fażi akuta [†] | 98.5 | 89.7 | 0.007 |
| Fażi li tittardja | 90.4 | 80.1 | 0.018 |
| L-ebda emesi | | | |
| Fażi akuta | 98.5 | 89.7 | 0.007 |
| Fażi li tittardja | 91.9 | 80.1 | 0.006 |
| Fażi globali | 91.1 | 76.5 | 0.001 |
| L-ebda dardir sinifikanti | | | |
| Fażi akuta | 98.5 | 93.4 | 0.050 |
| Fażi li tittardja | 90.4 | 80.9 | 0.004 |
| Fażi globali | 89.6 | 79.4 | 0.021 |

[‡]Fażi akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kura b'cisplatin.

[†]Fażi li tittardja: 25 sa 120 siegħa wara l-kura b'cisplatin.

[§]Globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kura b'cisplatin.

Studju dwar Kimoterapija Kontra l-Kanċer Moderatament Emetogenika (Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC))

Fi studju dwar is-superjorità, multiċentriku, li fih il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali, parallel, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda orali ta' Akynzeo tqabblat ma' doża orali waħda ta' palonosetron 0.5 mg f'pazjenti bil-kanċer li kienu skedati biex jirċievu l-ewwel ċiklu ta' kors ta' anthracycline u cyclophosphamide għall-kura ta' tumur malinn solidu. Fiż-żmien meta sar l-istudju, korsijiet ta' kimoterapija li kien fihom anthracycline-

cyclophosphamide kienu kkunsidrati bhala li huma moderatament emetogenici. Gwida ricenti aggnorat dawn il-korsijiet bhala li huma emetogenici b'mod qawwi. Il-pazjenti kollha rcivew doza wahda orali ta' dexamethasone.

Tabella 4: Kors ta' kura antiemetika orali – Studju MEC

| Kors ta' kura | Jum 1 | Jiem 2 sa 3 |
|---------------|---|-------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo Netupitant 300 mg Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 12 mg | L-ebda kura antiemetika |
| Palonosetron | Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg | L-ebda kura antiemetika |

Wara t-tlestija ta' ciklu 1, il-pazjenti kellhom l-għazla li jipparteċipaw f'estensjoni ta' cikli multipli, u li jirċievu l-istess kura kif assenjat f'ciklu 1. Ma kien hemm l-ebda limitu speċifikat minn qabel tan-numru ta' cikli konsekuttivi ripetuti għal kwalunkwe pazjent. Total ta' 1450 pazjent (Akynzeo n=725; Palonosetron n=725) irċievew il-medikazzjoni tal-istudju. Minn dawn, 1438 pazjent (98.8%) lesteu ciklu 1, u 1286 pazjent (88.4%) komplew il-kura estensjoni ta' cikli multipli. Total ta' 907 pazjenti (62.3%) lesteu l-estensjoni ta' cikli multipli sa massimu ta' tmien cikli ta' kura. Total ta' 724 pazjent (99.9%) ġew ikkurati b'cyclophosphamide. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'mod addizzjonali jew b'doxorubicin (68.0%) jew b'epirubicin (32.0%).

Il-punti aħhari tal-effikaċja primarja kienet ir-rata ta' CR fil-faži li tittardja, 25-120 siegħa wara l-bidu tal-għoti tal-kimoterapija.

Sommarju tar-rizultati ewlenin minn dan l-istudju qed jintwera fit-Tabella hawn taħt.

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija b'anthracycline u cyclophosphamide li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-faži – ciklu 1

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0.5 mg N=725 % | valur p* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|----------|
| Punt aħhari primarju | | | |
| Rispons shih Faži li tittardja [†] | 76.9 | 69.5 | 0.001 |
| Punti aħharin sekondarji maġġuri | | | |
| Rispons shih | | | |
| Faži akuta [‡] | 88.4 | 85.0 | 0.047 |
| Faži globali [§] | 74.3 | 66.6 | 0.001 |
| L-ebda emesi | | | |
| Faži akuta | 90.9 | 87.3 | 0.025 |
| Faži li tittardja | 81.8 | 75.6 | 0.004 |
| Faži globali | 79.8 | 72.1 | <0.001 |
| L-ebda dardir sinifikanti | | | |
| Faži akuta | 87.3 | 87.9 | N.S. |
| Faži li tittardja | 76.9 | 71.3 | 0.014 |
| Faži globali | 74.6 | 69.1 | 0.020 |

* valur-p mill-Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifikat skont l-età, klassi u reġjun.

[‡]Faži akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

[†]Faži li tittardja: 25 sa 120 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

[§]Globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

Il-pazjenti komplew fl-estensjoni tač-Ċiklu Multiplu għal sa 7 ċikli addizzjonali ta' kimoterapija. L-attività antiemetika ta' Akynzeo nżammet matul ič-ċikli ripetuti għal dawk il-pazjenti li komplew f'kull wieħed mič-ċikli multipli.

L-impatt tad-dardir u rimettar fuq il-hajja ta' kuljum tal-pazjenti gie evalwat bl-użu tal-Functional Living Index–Emesis (FLIE). Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr l-ebda impatt Globali fuq il-hajja ta' kuljum kien 6.3% oghla (valur p = 0.005) fil-grupp ta' Akynzeo (78.5%) milli fil-grupp ta' palonosetron (72.1%).

Studju dwar is-sigurtà ta' ċikli multipli f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kimoterapija Emetoġenika b'Mod Qawwi jew Kimoterapija Moderatament Emetoġenika

Fi studju separat, total ta' 413-il pazjent li kien qed ikollhom ċikli inizjali u ripetuti ta' kimoterapija (li jinkludu korsijiet ta' carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, u doxorubicin), intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Akynzeo (n=309) jew aprepitant u palonosetron (n=104). Is-sigurtà u l-effikaċja nżammu matul ič-ċikli kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Akynzeo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer emetoġenika hafna (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Netupitant

Dejta dwar il-bijodisponibilità assoluta ta' netupitant mhijiex disponibbli fil-bnedmin; ibbażat fuq dejta minn żewġ studji dwar netupitant ġol-vini, il-bijodisponibilità fil-bnedmin hi stmata li hi ta' aktar minn 60%.

Fi studji dwar doża orali waħda, netupitant seta' jitkejjel fil-plażma bejn 15-il minuta u 3 sigħat wara d-dożaġġ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma segwew proċess ta' assorbiment tal-ewwel ordni u laħqu s- C_{max} f'madwar 5 sigħat. Kien hemm żieda supraproporzjonali fil-parametri tas- C_{max} u l-AUC għal doži minn 10 mg sa 300 mg.

Fi 82 individwu b'saħħithom li ngħataw doża waħda orali ta' netupitant 300 mg, il-konċentrazzjoni massima ta' netupitant fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 486 ± 268 ng/mL (medja \pm SD) u l-medjan tal-ħin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien ta' 5.25 sigħat, l-AUC kien ta' 15032 ± 6858 h.ng/mL.

F'analizi miġbura, in-nisa kellhom esponiment oghla għal netupitant meta mqabbla mal-irġiel; kien hemm żieda ta' 1.31-darbiet fis- C_{max} , żieda ta' 1.02 darbiet għall-AUC u żieda ta' 1.36 darbiet fil-half-life.

L-AUC_{0-∞} u s- C_{max} ta' netupitant zdiedu b'1.1 darbiet u 1.2 darbiet, rispettivament, wara ikla b'ammont għoli ta' xaħam.

Palonosetron

Wara l-għoti mill-ħalq, palonosetron jiġi assorbit tajjeb bil-bijodisponibilità assoluta tiegħu li tilhaq 97%. Wara l-għoti ta' doži waħidhom bl-użu ta' soluzzjoni buffered, il-medja tal-konċentrazzjonijiet massimi ta' palonosetron (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-ħin (AUC_{0-∞}) kienu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 3.0 sa 80 mcg/kg f'individwi b'saħħithom.

F'36 raġel u mara rġiel u nisa b'saħħithom li ngħataw doża waħda orali ta' 0.5 mg palonosetron, il-konċentrazzjoni massima ta' palonosetron fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 0.81 ± 1.66 ng/mL (medja \pm SD) u l-ħin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien ta' 5.1 ± 1.7 sigħat. F'individwi nisa (n=18), il-medja tal-AUC kienet 35% oghla u l-medja tas- C_{max} kienet 26% oghla milli f'individwi rġiel (n=18). Fi 12-il pazjent bil-kanċer li ngħataw doża waħda orali ta' palonosetron 0.5 mg siegħa qabel il-kimoterapija, is- C_{max} kien ta' 0.93 ± 0.34 ng/mL u t- T_{max} kien ta' 5.1 ± 5.9 sigħat. L-AUC kienet 30% oghla f'pazjenti bil-kanċer milli f'individwi b'saħħithom. Ikla b'ammont għoli ta' xaħam ma affettwax is- C_{max} u l-AUC ta' palonosetron orali.

Distribuzzjoni

Netupitant

Wara l-ghoti ta' doża orali waħda ta' 300 mg f'pazjenti bil-kanċer, id-dispożizzjoni ta' netupitant kienet ikkaratterizzata minn mudell b'żewġ kompartmenti bi tneħħija sistemika medjana stmata ta' 20.5 L/siegħa u volum ta' distribuzzjoni kbir fil-kompartiment ċentrali (486 L). It-twaħħil mal-proteina tal-plażma umana ta' netupitant u ż-żewġ metaboliti maġġuri tiegħu M1 u M3 hu ta' > 99% f'konċentrazzjonijiet li jvarjaw minn 10 sa 1500 ng/mL. It-tielet metabolit maġġuri, M2, jeħel f'ammont ta' > 97% mal-proteini tal-plażma.

Palonosetron

Palonosetron għandu volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 8.3 ± 2.5 L/kg. Madwar 62% ta' palonosetron jeħel mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Netupitant

Tliet metaboliti ġew osservati fil-plażma umana f'doži orali ta' netupitant ta' 30 mg u oġġla (id-derivattiv ta' desmethyl, M1; id-derivattiv ta' N-oxide, M2; id-derivattiv ta' OH-methyl, M3). Studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu, issuġġerew li CYP3A4 u, fi grad inqas, CYP2D6 and CYP2C9, huma involuti fil-metaboliżmu ta' netupitant. Wara l-ghoti ta' doża waħda orali ta' 300 mg ta' netupitant, il-medja tal-proporzjonijiet ta' netupitant fil-plażma/radjuattività fil-plażma, varjat minn 0.13 sa 0.49 fuq perjodu ta' 96 siegħa wara d-doża. Il-proporzjonijiet kienu jiddependu fuq iż-żmien, bil-valuri li jonqsu gradwalment 24 siegħa wara d-doża, li jindikaw li netupitant kien qed jiġi metabolizzat malajr. Il-medja tas- C_{max} kienet ta' madwar 11%, 47% u 16% ta' dik tal-kompost ġenitur għal M1, M2 u M3 rispettivament; M2 kellu l-inqas AUC meta mqabbel mal-kompost ġenitur (14%) filwaqt li l-AUC ta' M1 u M3 kienet ta' madwar 29% and 33% ta' dik tal-kompost ġenitur, rispettivament. Intwera li l-metaboliti M1, M2 u M3 kienu kollha farmakoloġikament attivi f'mudell farmakodinamiku tal-annimali, fejn M3 kien l-iktar qawwi u M2 l-inqas attiv.

Palonosetron

Palonosetron jitneħħa minn rotot multipli b'madwar 50% li jiġi metabolizzat biex jiffirma żewġ metaboliti primarji: N-oxide-palonosetron u 6-Shydroxy-palonosetron. Kull wieħed minn dawn il-metaboliti għandu inqas minn 1% tal-attività tal-antagonist ta' riċettur 5-HT₃ ta' palonosetron. Studji dwar il-metaboliżmu *in vitro* wrew li CYP2D6 u, fi grad inqas, l-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2, huma involuti fil-metaboliżmu ta' palonosetron. Madankollu, il-parametri farmakokinetiċi kliniċi mhumiex differenti b'mod sinifikanti bejn metabolizzaturi batuti u estensivi tas-substrati ta' CYP2D6.

Eliminazzjoni

Netupitant

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' Akynzeo, netupitant jiġi eliminat mill-ġisem b'mod multiesponenzjali, b'half-life tal-eliminazzjoni medja apparenti ta' 88 siegħa f'pazjenti bil-kanċer. It-tneħħija mill-kliewi mhijiex rotta ta' eliminazzjoni sinifikanti għal entitajiet relatati ma' netupitant. Il-frazzjoni medja ta' doża orali ta' netupitant imneħħi mhux mibdul fl-awrina hi ta' inqas minn 1%; total ta' 3.95% u 70.7% tad-doża radjuattiva ġiet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Madwar nofs ir-radjuattività li ngħatat mill-ħalq bħala [14C] netupitant, ġiet irkuprata mill-awrina u l-ippurgar fi żmien 120 siegħa wara d-dożagġ. It-tneħħija miż-żewġ rotot ġiet stmata li tkun kompluta sa Jum 29-30 wara d-doża.

Palonosetron

Wara l-ghoti ta' doża waħda orali ta' 0.75 mg ta' [14C]-palonosetron lil sitt individwi b'saħħithom, 85% sa 93% tar-radjuattività totali tneħħiet fl-awrina, u 5% sa 8% tneħħiet fl-ippurgar. L-ammont mhux mibdul ta' palonosetron li tneħħa fl-awrina jirrappreżenta madwar 40% tad-doża mogħtija. F'individwi b'saħħithom li ngħataw kapsuli ta' palonosetron ta' 0.5 mg, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' palonosetron kienet ta' 37 ± 12 siegħa (medja \pm SD), u f'pazjenti bil-kanċer, it- $t_{1/2}$ kienet ta' 48 ± 19 -il siegħa. Wara doži waħidhom ta' madwar 0.75 mg ta' palonosetron ġol-vini, it-

tneħħija totali mill-ġisem ta' palonasetron f'individwi b'saħħithom kienet ta' 160 ± 35 mL/h/kg (medja \pm SD) u t-tneħħija mill-kliewi kienet ta' 66.5 ± 18.2 mL/h/kg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Netupitant

Il-koncentrazzjonijiet massimi u l-esponiment totali ta' netupitant żdiedu f'individwi b'indeboliment hafif (n=8), moderat (n=8), u sever (n=2) tal-fwied meta pparagunat ma' individwi f'saħħithom mqabbla, għalkemm kien hemm varjabbiltà individwali notevoli kemm f'individwi b'indeboliment tal-fwied kif ukoll f'individwi b'saħħithom. L-esponiment għal netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} u $AUC_{0-\infty}$) meta pparagunat ma' individwi f'saħħithom mqabbla, kien ta' 11%, 28% u 19% oġħla f'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied, u 70%, 88% u 143% oġħla f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied, rispettivament. Għaldaqstant, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-fwied. Teżisti dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child Pugh ta' ≥ 9).

Palonasetron

L-indeboliment tal-fwied ma jaffettwax b'mod sinifikanti t-tneħħija totali ta' palonasetron mill-ġisem meta mqabbla ma' dik ta' individwi b'saħħithom. Filwaqt li l-half-life tal-eliminazzjoni terminali u l-medja tal-esponiment sistemiku ta' palonasetron jżdiedu f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied, dan ma jġġustifikax tnaqqis fid-doża.

Indeboliment tal-kliewi

Netupitant

Ma saru l-ebda studji speċifiċi biex jevalwaw netupitant f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fil-prova ADME, inqas minn 5% tal-materjal kollu relatat ma' netupitant tneħħa fl-awrina, u inqas minn 1% tad-doża ta' netupitant ġiet eliminata mhux mibdula fl-awrina, u għalhekk, kwalunkwe akkumulazzjoni ta' netupitant jew metaboliti wara doża waħda se tkun negliġibbli. Barra minn hekk, studju dwar il-PK tal-popolazzjoni ma wera l-ebda korrelazzjoni bejn il-parametri PK ta' netupitant u markaturi ta' disfunzjoni tal-kliewi.

Palonasetron

Indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri PK ta' palonasetron. Esponiment sistemiku totali għal palonasetron ġol-vini żdied b'madwar 28% f'pazjenti b'indeboliment sever meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Fi studju dwar il-PK tal-popolazzjoni, pazjenti bi tneħħija mnaqqsa tal-kreatinina (CL_{CR}), kellhom ukoll tneħħija mnaqqsa ta' palonasetron, iżda dan it-tnaqqis mhux se jirriżulta f'bidla sinifikanti fl-esponiment għal palonasetron.

Għalhekk, Akynzeo jista' jingħata mingħajr aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

La netupitant u lanqas palonasetron ma ġew evalwati f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Palonasetron

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Studji mhux kliniċi jindikaw li palonasetron, f'koncentrazzjonijiet qawwija hafna biss, jista' jimblokka l-kanali tal-joni involuti fid-depolarizzazzjoni u fir-repolarizzazzjoni ventrikulari u jtawwal kemm iddum l-azzjoni potenzjali. Id-diġenerazzjoni tal-epitelju seminiferuż ġiet assoċjata ma' palonasetron wara studju fuq il-firien li dam xahar dwar it-tossicità minn doži orali ripetuti. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tat-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm

informazzjoni limitata biss disponibbli mill-istudji fuq l-annimali dwar it-trasferiment mill-plaċenta (ara sezzjoni 4.6). Palonosetron mhuwiex mutageniku. Dożi qawwija ta' palonosetron (kull doża li tikkawża mill-inqas 15-il darba l-esponiment terapewtiku fil-bnedmin) li ngħatat kuljum għal sentejn, ikkawżaw żieda fir-rata ta' tumuri tal-fwied, neoplażmi endokrinali (fit-tirojde, fil-pitwitarja, fil-pankreas, fil-medulla adrenali) u tumuri tal-ġilda fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden. Il-mekkaniżmi sottostanti mhumiex mifhuma kompletament, iżda minhabba d-dożi qawwija li ntużaw u billi l-prodott mediċinali hu intenzjonat għal applikazzjoni waħda fil-bnedmin, dawn ir-riżultati mhumiex ikkunsidrati li huma rilevanti għall-użu kliniku.

Netupitant u meta jingħata flimkien ma' palonosetron

Fi studji li mhumiex kliniċi bbażati fuq sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn doži waħidhom u doži ripetuti, l-effetti deheru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bnedmin, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Fosfolipidosi (makrofaġi bir-raqhwa) għet osservata bl-għoti ta' netupitant wara l-għoti ripetuti fil-firien u l-klieb. L-effetti kienu reversibbli jew parzjalment reversibbli wara l-perjodu tal-irkuprar. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Studji mhux kliniċi jindikaw li netupitant u l-metaboliti tiegħu u l-kombinazzjoni ma' palonosetron f'konċentrazzjonijiet qawwija ħafna biss, jistgħu jimblukaw il-kanali tal-joni involuti fid-depolarizzazzjoni u fir-repolarizzazzjoni ventrikulari u jtaqwal kemm iddum l-azzjoni potenzjali. Studji dwar l-effetti ta' netupitant fuq ir-riproduzzjoni fl-annimali, ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-fertilità, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Żieda fl-inċidenza ta' anormalitajiet pożizzjonali tal-fetu ta' dirgħajn u riglejn, sternebrae mwahħlin ma' xulxin u agenesi tal-lobu aċċessorju tal-pulmun, ġew osservati wara l-għoti kuljum ta' netupitant fil-fniek f'doża ta' 10 mg/kg/jum u oghla matul il-perjodu ta' organoġenesi. Fi studju pilota dwar is-sejbien tal-medda tad-doża li sar fuq il-fniek, cleft palate, mikroftalmija u afakija ġew osservati f'erba' feti minn boton wieħed ta' frieħ fil-grupp li ngħata 30 mg/kg/jum. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bnedmin mhijiex magħrufa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji fuq l-annimali b'netupitant fir-rigward tat-trasferiment plaċentali u t-treddiġ. Netupitant mhuwiex mutageniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula iebsa

Pilloli netupitant

Microcrystalline cellulose (E460)

Sucrose lauric acid esters

Povidone K-30

Croscarmellose sodium

Colloidal hydrated silica

Sodium stearyl fumarate

Magnesium stearate

Palonosetron kapsuli rotob

Kontenut tal-kapsula ratba

Glycerol monocaprylocaproate (tip I)

Glycerol

Polyglyceryl oleate

Ilma ppurifikat

Butylhydroxyanisole (E320)

Qoxra tal-kapsula ratba

Ġelatina

Glycerol

Sorbitol (E420)

1,4 sorbitan

Titanium dioxide (E171)

Qoxra tal-kapsula iebsa

Ġelatina

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar

Shellac glaze (parzjalment esterifikat)

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol (E1520)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-Alu/Alu.

Daqs tal-pakkett ta' kapsula waħda iebsa jew 4 x 1 kapsuli ibsin f'folji perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

L-Irlanda.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 Mej 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta 'Jannar 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 235 mg/0.25 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 235 mg ta' fosnetupitant (bħala chloride hydrochloride), li jikkorrispondi għal 197.5 mg ta' netupitant, u 0.25 mg ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni 1 mL ta' soluzzjoni ikun fih 4.7 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 3.95 mg ta' netupitant, u 0.005 mg ta' palonosetron.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 24.8 mg ta' sodium.

Jekk rikostitwit u dilwit b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, is-soluzzjoni finali jkun fiha madwar 202 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab amorfuż ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Akynzeo hu indikat fl-adulti għall-:

- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer emetoġenika hafna, ibbażata fuq cisplatin.
- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer moderatament emetoġenika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 235 mg/0.25 mg (il-kontenut ta' kunjett wieħed ta' trab rikostitwit u dilwit) mogħtija bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta, u jinbeda madwar 30 minuta qabel il-bidu ta' kull ciklu ta' kimoterapija (ara sezzjoni 6.6).

Mat-tmiem tal-infużjoni, il-linja tal-infużjoni għandha tiġi mlaħalha bl-istess soluzzjoni trasportatriċi biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali jkun ingħata kollu.

Id-doża rakkomandata ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50% meta tingħata flimkien ma' kombinazzjoni ta' fosnetupitant u palonosetron hydrochloride (ara sezzjoni 4.5 u l-iskeda tal-għoti fl-istudji kliniċi f'seazzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani. Għandu jkun hemm kawtela meta tuża dan il-prodott mediċinali f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena, minħabba l-half-life twila tas-sustanzi attivi u l-esperjenza limitata f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Aġġustament fid-dożaġġ mhuwiex ikkunsidrat li hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliwi. It-tneħħija ta' netupitant mill-kliwi hi negligibbli. Indeboliment hafif sa moderat tal-kliwi ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' palonosetron. Esponiment sistemiku totali għal palonosetron ġol-vini żdied b'madwar 28% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' palonosetron jew netupitant ma ġietx studjata f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jeħtieġu emodijalisi, u m'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effikaċja jew is-sigurtà ta' kombinazzjoni ta' fosnetupitant u palonosetron hydrochloride f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, l-użu f'dawn il-pazjenti għandu jiġi evitat.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5-8). Teżisti dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child Pugh ta' ≥ 9). Billi l-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jista' jiġi assoċjat ma' żieda fl-esponiment ta' netupitant, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Akynzeo fit-tfal minn età ta' xahar sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata minn ġol-vini. L-għoti minn ġo vina preferibbilment iseħħ permezz ta' infużjoni kontinwa fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 6.6)

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Stitikezza

Minħabba li palonosetron jista' jżid iż-żmien tal-mogħdija mill-musrana l-kbira, pazjenti bi storja medika ta' stitikezza jew b'sinjali ta' ostruzzjoni intestinali sottoakuta, għandhom jiġu mmonitorjati wara l-għoti (ara sezzjoni 4.8).

Is-sindrome ta' serotonin

Kien hemm rapporti ta' sindrome ta' serotonin bl-użu ta' antagonisti ta' 5-HT₃ jew wahidhom jew flimkien ma' prodotti mediċinali serotonerġiċi oħrajn (li jinkludu inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs) u inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' noradrenaline (SNRIs).

Osservazzjoni xierqa ta' pazjenti għal sintomi li jixbhu s-sindrome ta' serotonin hi rakkomandata (ara sezzjoni 4.8).

Titwil tal-QT

Studju dwar ECG twettaq fuq voluntiera b'saħħithom, nisa u rġiel adulti, b'netupitant orali jew 200 mg jew 600 mg mogħti flimkien ma' palonosetron orali 0.5 mg jew 1.5 mg, rispettivament. L-istudju ma wera l-ebda effetti klinikament importanti fuq il-parametri tal-ECG: l-akbar point estimate tal-placebo u l-intervall QTc ikkoreġut fil-linja bażi kien ta' 7.0 ms (one-sided upper 95% confidence limit 8.8 ms), osservat 16-il siegħa wara l-ghoti ta' dozi supratherapewtiċi (600 mg ta' netupitant u 1.5 mg ta' palonosetron). L-upper 95% confidence limit tal-point estimates tal-placebo u QTcI ikkoreġut fil-linja bażi kien il-ħin kollu fil-medda ta' 10 ms fil-punti kollha ta' ħin fuq perjodu ta' jumejn wara l-ghoti tal-prodott mediċinali tal-istudju.

Madankollu, billi l-kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride fiha antagonist tar-riċetturi 5-HT₃, għandu jkun hemm kawtela meta jsir użu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jżidu l-intervall tal-QT jew f'pazjenti li għandhom jew li x'aktarx li jiżviluppaw titwil tal-intervall tal-QT. Dawn il-kundizzjonijiet jinkludu pazjenti bi storja medika personali jew tal-familja ta' titwil tal-QT, anormalitajiet fl-elettroliti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmija, disturbi tal-konduzzjoni, u f'pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali antiarritmiċi jew prodotti mediċinali oħrajn li jwasslu għal titwil tal-QT jew anormalitajiet fl-elettroliti. Ipokalemija u ipomanjesemija għandhom jiġu korretti qabel l-ghoti.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuza għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar fil-jiem ta' wara l-kimoterapija jekk ma jkunx assoċjat mal-ghoti ta' kimoterapija oħra.

M'għandux jintuza għall-kura ta' dardir u rimettar wara l-kimoterapija.

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied billi hemm dejta limitata disponibbli f'dawn il-pazjenti.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu sustanzi attivi orali mogħtija fl-istess ħin li jiġu metabolizzati primarjament permezz ta' CYP3A4 u li jkollhom medda terapewtika dejqa (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4

Netupitant hu inibitur moderat ta' CYP3A4 u jista' jżid l-esponiment ta' sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4, eż. docetaxel (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fit-tossiċità ta' sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4, li jinkludu irinotecan. Barra minn hekk, netupitant jista' wkoll jaffettwa l-effikaċja ta' sustanzi kimoterapewtiċi li jeħtieġu attivazzjoni permezz tal-metaboliżmu ta' CYP3A4.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 24.8 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.24% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

Jekk tiġi rikostitwita u dilwita ma' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni, is-soluzzjoni finali jkun fiha madwar 202 mg ta' sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 10.1% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Meta jingħata ġol-vini, fosnetupitant jinbidel malajr f'netupitant. Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra wara l-ghoti ġol-vini ta' fosnetupitant aktarx isehħu bis-sustanzi attivi li jinteraġixxu

ma' netupitant orali. L-informazzjoni li ġejja nkisbet minn studji li saru b'netupitant orali u studji li saru b'fosnetupitant ġol-vini.

Fil-bnedmin, netupitant jiġi eliminat primarjament permezz ta' metabolizmu fil-fwied medjat minn CYP3A4 bi tneħħija marginali mill-kliewi. F'doża ta' 300 mg fil-bnedmin, netupitant hu substrat u inibitur moderat ta' CYP3A4. Palonosetron jiġi eliminat mill-ġisem permezz kemm ta' tneħħija mill-kliewi kif ukoll minn passagġi metabolici, b'dawn tal-aħħar li jkunu medjati permezz ta' enzimi multipli ta' CYP. Palonosetron jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2D6, b'kontribuzzjoni żgħira mill-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2. Ibbażat fuq studji *in vitro*, palonosetron ma jinibixxix jew jindući l-isoenzim ta' citokrom P450 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Interazzjoni bejn netupitant orali u palonosetron orali

L-ebda interazzjonijiet farmakokinetici klinikament rilevanti ma ġew osservati bejn netupitant orali u palonosetron orali.

Interazzjoni ma' substrati ta' CYP3A4

Dexamethasone

L-ġhoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 300 mg ta' netupitant jew doża ġol-vini waħda ta' 235 mg ta' fosnetupitant ma' kors ta' dexamethasone (20 mg f'Jum 1, segwit minn 8 mg darbtejn kuljum minn Jum 2 sa Jum 4) žiedu b'mod sinifikanti l-esponiment għal dexamethasone b'mod li jiddependi miż-żmien u d-doża. L-AUC_{84-∞} (Jum 4) ta' dexamethasone ždiedu bi 2.4 darbiet, bl-ġhoti flimkien ta' 300 mg ta' netupitant jew 235 mg ta' fosnetupitant. Il-profil farmakokinetiku ta' netupitant ma nbidilx meta nġhata flimkien ma' dexamethasone.

Għaldaqstant, id-doża ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50% meta tingħata flimkien ma' kombinazzjoni ta' fosnetupitant u palonosetron hydrochloride (ara sezzjoni 4.2).

Prodotti medicinali kimoterapewtiċi (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide)

L-esponiment għal docetaxel u etoposide ždied b'37% u 21%, rispettivament, meta nġhataw flimkien ma' kapsuli netupitant/palonosetron. Ma ġie osservat l-ebda effett konsistenti b'cyclophosphamide wara l-ġhoti flimkien ma' netupitant.

Kontraċettivi orali

Kapsuli ta' netupitant/palonosetron, meta jingħataw ma' doża orali waħda ta' 60 µg ta' ethinylestradiol u 300 µg ta' levonorgestrel, ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq l-AUC ta' ethinylestradiol, u žiedu l-AUC ta' levonorgestrel b'1.4 darbiet; effetti klinici fuq l-effikaċja ta' kontraċezzjoni ormonali mhumiex probabbli. Ma ġie osservat l-ebda tibdil rilevanti fil-farmakokinetika ta' netupitant u palonosetron.

Erythromycin u Midazolam

L-esponiment għal erythromycin u midazolam ždied b'madwar 1.3 u 2.4 darbiet, rispettivament, meta kull wieħed minnhom ingħata flimkien ma' netupitant li nġhata oralment. Dawn l-effetti ma ġewx ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti. Il-profil farmakokinetiku ta' netupitant ma ġiex affettwat mill-ġhoti fl-istess ħin jew ta' midazolam jew ta' erythromycin. L-effetti potenzjali ta' žieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam jew benzodiazepines oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (alprazolam, triazolam) għandhom jiġu kkunsidrati meta dawn is-sustanzi attivi jingħataw flimkien ma' kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride.

Prodotti medicinali serotonergici (eż. SSRIs u SNRIs)

Kien hemm rapporti ta' sindrome ta' serotonin wara l-użu fl-istess ħin ta' antagonisti ta' 5-HT₃ u prodotti medicinali serotoninergici oħrajn (li jinkludu SSRIs bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram jew escitalopram u SNRIs bħal venlafaxine jew duloxetine) (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' Akynzeo

Netupitant jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4; għalhekk, l-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu jew jinduċu l-attività ta' CYP3A4, tista' tinfluwenza l-konċentrazzjonijiet ta' netupitant fil-plażma. Konsegwentement, l-għoti fl-istess hin ma' inibituri (eż., ketoconazole) għandu jsir b'kawtela, u l-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin) għandu jiġi evitat. Barra minn hekk, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li fl-istess hin b' mod orali qegħdin jingħataw sustanzi attivi b'firxa terapewtika dejqa li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4, bħal cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl u quinidine.

L-effett ta' ketoconazole u rifampicin

L-għoti tal-inibitur ta' CYP3A4 ketoconazole mal-kapsuli ta' netupitan/palonosetron li ngħataw oralment, żied l-AUC ta' netupitant b' 1.8 darbiet u $s-C_{max}$ b' 1.3 darbiet meta mqabbel mal-għoti ta' Akynzeo waħdu. L-għoti fl-istess hin ma' ketoconazole ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron.

L-għoti tal-induttur ta' CYP3A4 rifampicin ma' Akynzeo li ngħata oralment waħdu, naqqas l-AUC ta' netupitant b' 5.2 darbiet u $s-C_{max}$ bi 2.6 darbiet. L-għoti fl-istess hin ta' rifampicin ma affettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. Konsegwentement, l-għoti fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole) għandu jsir b'kawtela, u l-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin) għandu jiġi evitat.

Interazzjonijiet addizzjonali

Fosnetupitant/palonosetron trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni mhuwiex probabbli li jinteragixxi ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp. Netupitant mhuwiex substrat għal P-gp. Meta netupitant ingħata f' Jum 8 ta' kors ta' 12 il jum ta' digoxin, ma ġie osservat l-ebda tibdil fil-farmakokinetika ta' digoxin.

L-inibizzjoni tat-trasportatur BCRP tal-effluss permezz ta' fosnetupitant, netupitant u l-metaboliti tiegħu mhijiex probabbli, u jekk isseħħ, f'tit għandha rilevanza klinika.

Dejta *in vitro* turi li fosnetupitant jinibixxi UGT2B7 / UGT2B15 unetupitant jinibixxi UGT2B7; il-qawwa ta' dan l-effett fi sfond kliniku ma ġietx stabbilita. Il-kawtela hi għalhekk rakkomandata meta netupitant u fosnetupitant jiġu kkombinati ma' substrat orali ta' din l-enzima (eż. zidovudine, valproic acid, morfina).

Dejta *in vitro* tissuġġerixxi li netupitant jinibixxi l-effluss tat-trasportatur BCRP. Ir-rilevanza klinika ta' dan l-effett ma ġietx stabbilita.

Dejta *in vitro* data turi li netupitant hu inibitur ta' P-gp. Fi studju li twettaq f'voluntiera b'saħħithom, netupitant ma affettwax l-esponiment ta' digoxin, substrat ta' P-gp, filwaqt li żied is- C_{max} tiegħu b' 1.09 darbiet [90%CI 0.9-1.31]. Mhux eskluż li dan l-effett jista' jkun iktar notevoli, u mbagħad klinikament rilevanti, f'pazjenti bil-kanċer, l-aktar dawk li jkollhom funzjoni anormali tal-kliewi. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta netupitant jiġi kkombinat ma' digoxin jew ma' substrati oħrajn ta' P-gp bħal dabigatran, jew colchicine.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Akynezo fih antagonist ta' riċettur 5-HT₃, palonosetron li jista' jżid it-titwil tal-intervall QT.

Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta jsir użu fl-istess ma' prodotti mediċinali li jżidu l-intervall tal-QT, inkluż iżda mhux limitat għal: levofloxacin, amitriptyline, alfuzosin, azythromicin, arsenic trioxide (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, il-kawtela hi rakkomandata f'każijiet ta' fosnetupitant/palonosetron użati fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinduċu ipokalemija bħal ampicillin, albuterol, terbutaline, furosemide, thiazides, jew prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinduċu l-bradikardija, bħal beta blockers, verapamil, diltiazem, digitalis, u anti-arritmiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx ikunu tqal jew joħorġu tqal waqt li jkunu fuq il-kura ta' fosnetupitant/palonosetron trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Għandu jsir test tat-tqala fuq in-nisa kollha li jkunu għadhom ma għaddewx mill-menopawsa qabel il-kura b' Akynzeo. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-terapija u sa xahar wara t-trattament b'dan il-prodott mediċinali.

Tqala

Fosnetupitant

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' fosnetupitant jew netupitant f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva li tinkludi effetti teratoġeniċi fil-fniek mingħajr margni ta' sigurtà (ara sezzjoni 5.3).

Palonosetron

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' palonosetron f'nisa tqal. Dejta mill-annimali ma wrietx effetti diretti jew indiretti tossiċi ta' palonosetron fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Akynzeo hu kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk palonosetron jew netupitant jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Akynzeo m'għandux jintuża waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'dan il-prodott mediċinali u għal xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

Fosnetupitant

L-ebda effett fuq il-fertilità ma ġie osservat fi studji fuq l-annimali.

Palonosetron

Ġiet osservata degenerazzjoni tal-epitelju seminferu fi studju fuq il-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Akynzeo għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba li jista' jikkaguna sturdament, ngħas jew għeja kbira, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk isehhu sintomi bħal dawn.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi komuni rrapportati b' Akynzeo kienu wġiġh ta' ras (3.6%), stitikezza (3.0%) u għeja (1.2%). L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien serju.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversihuma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza.

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

Komuni ħafna ($\geq 1/10$),
 Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$),
 Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$),
 Rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$),
 Rari ħafna ($< 1/10\ 000$),
 Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux komuni | Rari |
|---|----------------|---|---|
| <i>Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet</i> | | | Ċistite |
| <i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i> | | Newtrogenija | Lewkopenija |
| | | Lewkoċitosi | Limfoċitosi |
| <i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i> | | Tnaqqis fl-aptit | Ipokalemija |
| <i>Disturbi psikjatriċi</i> | | Nuqqas ta' rqaq | Psikożi akuta |
| | | | Tibdil fil-burdata |
| | | | Problemi biex torqod |
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i> | Ugħigh ta' ras | Sturdament | Ipoestesija |
| | | | Ħedla |
| <i>Disturbi fl-ghajnejn</i> | | | Konguntivite |
| | | | Vista m'ajpra |
| <i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i> | | Mejt | Tinnitus |
| <i>Disturbi fil-qalb</i> | | Imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad | Arritmija |
| | | Kardjomijopatija | Imblokk atriyoventrikulari tat-tieni grad |
| | | Disturb fil-konduzzjoni | Imblokk tal-bundle branch tax-xellug |
| | | Takikardija | Imblokk tal-bundle branch tal-lemin |
| | | | Inkompetenza tal-valv mitrali |
| | | | Iskemija mijokardijaka |
| <i>Disturbi vaskulari</i> | | Pressjoni għolja | Extrasystoles ventrikulari |
| | | | Fwawar |
| <i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i> | | | Pressjoni baxxa |
| | | Sulluzzu | |
| <i>Disturbi gastro-intestinali</i> | Stitikezza | Distensjoni addominali | Ħalq xott |
| | | Ugħigh addominali | Disfaġija |
| | | Dijarea | Tifwiq |
| | | Dispepsija | Morliti |
| | | Gass | Ilsien miksi |
| <i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i> | | Dardir | Rimettar |
| | | Alopeċja | Eritema |
| | | Urtikarja | Ħakk |
| | | | Raxx |
| <i>Disturbi muskolu-</i> | | | Ugħigh fid-dahar |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux komuni | Rari |
|---|---------------|------------------------------------|--|
| <i>skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i> | | | Ugħigh fl-estremittajiet |
| <i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | Għeja | Astenja | Thoss is-sħana |
| | | | Ugħigh mhux kardijaku fis-sider |
| | | | Togħma anormali tal-prodott |
| <i>Investigazzjonijiet</i> | | Żieda fit-transaminases tal-fwied | Żieda fil-bilirubina tad-demmm |
| | | Żieda f'alkaline phosphatase | Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm |
| | | Żieda fil-kreatinina tad-demmm | Żieda fil-creatine phosphokinase MB fid-demmm |
| | | Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram | Żieda fil-urea fid-demmm |
| | | | Tnaqqis fis-segment ST fuq l-elettrokardjogram |
| | | | Segment ST anormali fuq l-elettrokardjogram |
| | | | Żieda fil-myoglobin |
| | | | Żieda fl-ghadd tan-newtrofili |
| | | | Żieda fi troponin |

Data miġbura wara t-tqegħid fis-suq tindika li l-profil tar-reazzjonijiet avversi huwa ġeneralment simili għal dak li deher fil-provi kliniċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Netupitant:

L-ebda reazzjonijiet avversi komuni ma ġew attribwiti għal netupitant, il-komponent il-ġdid tal-kombinazzjoni fissa.

Palonosetron:

Każijiet ta' stitikezza b'sadd tal-ippurgar u li kienu jeħtieġu li l-pazjent jiddaħhal l-isptar, ġew irrappurtati b'rabta ma' palonosetron 0.75 mg.

Barra minn hekk, nefha fl-ghajnejn, qtugħ ta' nifs u mijalgija ġew irrappurtati bħala reazzjonijiet avversi b'palonosetron orali iżda ma ġewx osservati matul l-iżvilupp ta' kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride. Dawn ir-reazzjonijiet kollha ma kinux komuni.

Każijiet rari ħafna ta' anafilassi, reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi u xokk ġew irrappurtati mill-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' palonosetron ġol-vini. Is-sinjali jistgħu jinkludu horriqija, ħakk, angjoedema, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm, tagħfis fil-ġriżmejn, tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs, telfien tas-sensi.

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' serotonin b'palonosetron waħdu. Is-sinjali jistgħu jinkludu roġħda, aġitazzjoni, għaraq, movimenti mijokloniċi, ipertonija u deni.

Il-profil tas-sigurtà ta' Akynzeo 235 mg/0.25 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni kien simili għal dak li kien osservat b' Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Abbażi tal-esperjenza b'individwi f'saħħithom li ngħataw netupitant orali 600 mg f'kombinazzjoni ma' palonosetron 1.50 mg is-sintomi akuti potenzjali ta' doża eċċessiva huma wġiġħ ta' ras, sturdament, stitikezza, ansjetà, palpatazzjonijiet, burdata ewforika u wġiġħ fir-riglejn. F'każ ta' doża eċċessiva, il-prodott medicinali għandu jitwaqqaf, u kura ġenerali ta' appoġġ u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti. Minhabba l-attività antiemetika ta' netupitant u palonosetron, emesi indotta minn prodott medicinali tista' ma tkunx effettiva. Ma sarux studji dwar id-dijalisi. Madankollu, minhabba l-volum kbir ta' distribuzzjoni ta' palonosetron u netupitant, id-dijalisi mhix probabbli li se tkun kura effettiva għal doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u antinawseanti, antagonisti ta' serotonin (5-HT₃); Kodiċi ATC: A04AA55

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Netupitant hu antagonist selettiv tas-sustanza umana, riċetturi ta' P/neurokinin 1 (NK₁).

Fosnetupitant hu l-prodrug ta' netupitant u meta jingħata ġol-vini jinbidel malajr f'netupitant (ara sezzjoni 5.2).

Palonosetron hu antagonist tar-riċetturi ta' 5-HT₃ b'affinità qawwija ta' twaħħil għal dan ir-riċettur, u f'it jew ebda affinità għal riċetturi oħrajn. Sustanzi kimoterapewtiċi jipproduċu dardir u rimettar billi jistimulaw il-ħruġ ta' serotonin miċ-ċelluli enterochromaffin tal-musrana ż-żghira. Serotonin imbagħad jattiva r-riċetturi ta' 5-HT₃ li jinsabu fuq afferenti vagali biex jibda l-proċess tar-rimettar.

Emesi li tittardja giet assoċjata mal-attivazzjoni tar-riċetturi ta' neurokinin 1 (NK₁) tal-familja tachykinin (iddistribwiti b'mod wiesa' fis-sistemi nervużi ċentrali u periferali) minn sustanza P. Kif muri fi studji *in vitro* u *in vivo*, netupitant jinibixxi risponsi medjati minn sustanza P.

Intwera li netupitant jaqsam il-barriera demm-moħħ b'okkupanza tar-riċettur ta' NK₁ ta' 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, u 76.0% fl-istriatum wara 6, 24, 48, 72, u 96 siegħa, rispettivament, wara l-ġhoti ta' 300 mg ta' netupitant.

Effikaċja klinika u sigurtà

Intwera li l-ġhoti orali ta' Akynzeo flimkien ma' dexamethasone jipprevjeni dardir u rimettar akuti u li jittardjaw, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer li kienu emetogeniċi b'mod qawwi jew moderat f'żewġ studji importanti ħafna separati.

Studju dwar Kimoterapiji Kontra l-Kanċer Emetogenika b'Mod Qawwi (Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC))

Fi studju kliniku multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, parallel, double-blind u kkontrollat, li sar fuq 694 pazjent, l-effikaċja u s-sigurtà ta' doži waħidhom ta' netupitant orali flimkien ma' palonosetron orali, tqabblu ma' doża waħda orali ta' palonosetron f'pazjenti bil-kanċer li kienu qed jirċievu kors ta' kimoterapija li kien jinkludi cisplatin (doża medjana = 75 mg/m²). L-effikaċja ta' Akynzeo giet evalwata f'135 pazjent li rċievw doża waħda orali (netupitant 300 mg u palonosetron 0.5 mg) u 136 pazjent li rċievw palonosetron orali 0.5 mg waħdu.

Il-korsijiet ta' kura għall-partijiet tal-istudju dwar Akynzeo u palonosetron 0.5 mg qed jintwerew fit-tabella 2 hawn taht.

Tabella 2: Kors ta' kura antiemetika orali — Studju HEC

| Kors ta' kura | Jum 1 | Jiem 2 sa 4 |
|---------------|--|------------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0.5 mg) Dexamethasone 12 mg | Dexamethasone 8 mg darba kuljum |
| Palonosetron | Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg | Dexamethasone 8 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarju kienet ir-rata ta' rispons komplet (CR) (definita bħala l-ebda episodju emetiku, l-ebda medikazzjoni ta' salvatagg) wara 120 siegħa (faži globali) wara l-bidu tal-ghoti tal-kimoterapija emetogenika b' mod qawwi.

Sommarju tar-rizultati ewlenin minn dan l-istudju qed jintwera fit-Tabella 3 hawn taht.

Tabella 3: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija b' cisplatin li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-faži

| | Akynzeo N=135 % | Palonosetron 0.5 mg N=136 % | valur p |
|---|-----------------------|--------------------------------------|---------|
| Punt aħhari primarju | | | |
| Rispons sħiħ | | | |
| Faži globali [§] | 89.6 | 76.5 | 0.004 |
| Punti aħharin sekondarji maġġuri | | | |
| Rispons sħiħ [‡] | | | |
| Faži akuta [†] | 98.5 | 89.7 | 0.007 |
| Faži li tittardja | 90.4 | 80.1 | 0.018 |
| L-ebda emesi | | | |
| Faži akuta | 98.5 | 89.7 | 0.007 |
| Faži li tittardja | 91.9 | 80.1 | 0.006 |
| Faži globali | 91.1 | 76.5 | 0.001 |
| L-ebda dardir sinifikanti | | | |
| Faži akuta | 98.5 | 93.4 | 0.050 |
| Faži li tittardja | 90.4 | 80.9 | 0.004 |
| Faži globali | 89.6 | 79.4 | 0.021 |

[‡]Faži akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kura b' cisplatin.

[†]Faži li tittardja: 25 sa 120 siegħa wara l-kura b' cisplatin.

[§]Globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kura b' cisplatin.

Studju dwar Kimoterapija Kontra l-Kanċer Moderatament Emetogenika (Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC))

Fi studju dwar is-superjorità, multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, parallel, double-blind, ikkontrollat b' mod attiv, l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda orali ta' Akynzeo

tqabblet ma' doża orali waħda ta' palonosetron 0.5 mg f'pazjenti bil-kanċer li kienu skedati biex jirċievu l-ewwel ċiklu ta' kors ta' anthracycline u cyclophosphamide għall-kura ta' tumor malinn solidu. Fiż-żmien meta sar l-istudju, korsijiet ta' kimoterapija li kien fihom anthracycline-cyclophosphamide kienu kkunsidrati bħala li huma moderatament emetogeniċi. Gwida riċenti aġġornat dawn il-korsijiet bħala li huma emetogeniċi b'mod qawwi. Il-pazjenti kollha rċievew doża waħda orali ta' dexamethasone.

Tabella 4: Kors ta' kura antiemetika orali – Studju MEC

| Kors ta' kura | Jum 1 | Jiem 2 sa 3 |
|---------------|---|-------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo Netupitant 300 mg Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 12 mg | L-ebda kura antiemetika |
| Palonosetron | Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg | L-ebda kura antiemetika |

Wara t-tlestija ta' ċiklu 1, il-pazjenti kellhom l-għażla li jipparteċipaw f'estensjoni ta' ċikli multipli, u li jirċievu l-istess kura kif assenjat f'ċiklu 1. Ma kien hemm l-ebda limitu speċifikat minn qabel tan-numru ta' ċikli konsekuttivi ripetuti għal kwalunkwe pazjent. Total ta' 1450 pazjent (Akynzeo n=725; Palonosetron n=725) irċievew il-medikazzjoni tal-istudju. Minn dawn, 1438 pazjent (98.8%) lestew ċiklu 1, u 1286 pazjent (88.4%) komplew il-kura estensjoni ta' ċikli multipli. Total ta' 907 pazjenti (62.3%) lestew l-estensjoni ta' ċikli multipli sa massimu ta' tmien ċikli ta' kura. Total ta' 724 pazjent (99.9%) ġew ikkurati b'cyclophosphamide. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'mod addizzjonali jew b'doxorubicin (68.0%) jew b'epirubicin (32.0%).

Il-punti aħhari tal-effikaċja primarja kienet ir-rata ta' CR fil-fażi li tittardja, 25-120 siegħa wara l-bidu tal-għoti tal-kimoterapija.

Sommarju tar-riżultati ewlenin minn dan l-istudju qed jintwera fit-Tabella 5 hawn taħt.

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija b'anthracycline u cyclophosphamide li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-fażi – ċiklu 1

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0.5 mg N=725 % | valur p* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|----------|
| Punt aħhari primarju | | | |
| Rispons sħiħ Fażi li tittardja [†] | 76.9 | 69.5 | 0.001 |
| Punti aħharin sekondarji maġġuri | | | |
| Rispons sħiħ | | | |
| Fażi akuta [‡] | 88.4 | 85.0 | 0.047 |
| Fażi globali [§] | 74.3 | 66.6 | 0.001 |
| L-ebda emesi | | | |
| Fażi akuta | 90.9 | 87.3 | 0.025 |
| Fażi li tittardja | 81.8 | 75.6 | 0.004 |
| Fażi globali | 79.8 | 72.1 | <0.001 |
| L-ebda dardir sinifikanti | | | |
| Fażi akuta | 87.3 | 87.9 | N.S. |
| Fażi li tittardja | 76.9 | 71.3 | 0.014 |
| Fażi globali | 74.6 | 69.1 | 0.020 |

- * *valur*-p mill-Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifikat skont l-età, klassi u reġjun.
- ‡Fażi akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide
- †Fażi li tittardja: 25 sa 120 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide
- §Globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

Il-pazjenti komplew fl-estensjoni taċ-Ċiklu Multiplu għal sa 7 ċikli addizzjonali ta' kimoterapija. L-attività antiemetika ta' Akynzeo nżammet matul iċ-ċikli ripetuti għal dawk il-pazjenti li komplew f'kull wieħed miċ-ċikli multipli. L-impatt tad-dardir u rimettar fuq il-ħajja ta' kuljum tal-pazjenti gie evalwat bl-użu tal-Functional Living Index–Emesis (FLIE). Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr l-ebda impatt Globali fuq il-ħajja ta' kuljum kien 6.3% oġhla (*valur p* = 0.005) fil-grupp ta' Akynzeo (78.5%) milli fil-grupp ta' palonosetron (72.1%).

Studju dwar is-sigurtà ta' ċikli multipli f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kimoterapija Emetoġenika b'Mod Qawwi jew Kimoterapija Moderatament Emetoġenika

Fi studju separat, total ta' 413-il pazjent li kien qed ikollhom ċikli inizjali u ripetuti ta' kimoterapija (li jinkludu korsijiet ta' carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, u doxorubicin), intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Akynzeo (n=309) jew aprepitant u palonosetron (n=104). Is-sigurtà u l-effikaċja nżammu matul iċ-ċikli kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' Akynzeo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer emetoġenika ħafna (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Netupitant

Dejta dwar il-bijodisponibilità assoluta ta' netupitant mhijiex disponibbli fil-bnedmin; ibbażat fuq dejta minn żewġ studji dwar netupitant ġol-vini, il-bijodisponibilità fil-bnedmin hi stmata li hi ta' aktar minn 60%.

Fi studji dwar doża orali waħda, netupitant seta' jitkejjel fil-plażma bejn 15-il minuta u 3 sigħat wara d-dożaġġ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma segwew proċess ta' assorbiment tal-ewwel ordni u laħqu s- C_{max} f'madwar 5 sigħat. Kien hemm żieda supraproporzjonali fil-parametri tas- C_{max} u l-AUC għal doži minn 10 mg sa 300 mg.

Fi 82 individwu b'saħħithom li nġhataw doża waħda orali ta' netupitant 300 mg, il-konċentrazzjoni massima ta' netupitant fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 486 ± 268 ng/mL (medja \pm SD) u l-medjan tal-hin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien ta' 5.25 sigħat, l-AUC kien ta' 15032 ± 6858 h.ng/mL. F'analizi miġbura, in-nisa kellhom esponiment oġhla għal netupitant meta mqabbla mal-irġiel; kien hemm żieda ta' 1.31-darbiet fis- C_{max} , żieda ta' 1.02 darbiet għall-AUC u żieda ta' 1.36 darbiet fil-half-life.

L-AUC_{0-∞} u s- C_{max} ta' netupitant żdiedu b'1.1 darbiet u 1.2 darbiet, rispettivament, wara ikla b'ammont għoli ta' xaħam.

Fosnetupitant

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' Akynzeo, li nġhatat bhala infużjoni ta' 30 minuta f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti bil-kanċer, fosnetupitant kiseb C_{max} fit-tmiem tal-infużjoni b'half-life terminali apparenti li kienet ta' inqas minn siegħa. Fi żmien 30 minuta mit-tlestija tal-infużjoni, il-konċentrazzjoni ta' fosnetupitant naqset għal inqas minn 1% tas- C_{max} . Il-parametri farmakokinetiċi ta' netupitant u palonosetron kienu simili għal dawk osservati wara Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin.

Tabella 6: Parametri PK (medja u CV%) Wara l-Ghoti ta' Doża Wahda ta' Akynzeo Trab ghal Konċentrat ghal Soluzzjoni għall-Infużjoni f'Voluntiera b'Saħħithom (Hvs) u Pazjenti bil-Kanċer

| | | Fosnetupitant | Netupitant | Palonosetron ² |
|-----------------------------------|----------|------------------|-----------------|---------------------------|
| C _{max} (ng/mL) | HVs | 6431 (14) | 841 (21) | 2.1 (61) |
| | Pazjenti | 3478 (45) | 590 (28) | 0.8 (35) |
| t _{max} ¹ (h) | HVs | 0.5 (0.25 – 0.5) | 0.5 (0.5 – 0.4) | 0.55 |
| | Pazjenti | 0.5 (0.5 – 0.6) | 0.6 (0.5 – 4) | 0.6 (0.5 – 6) |
| AUC (ng*h/mL) | HVs | 2938 (12) | 13854 (21) | 35 (33) |
| | Pazjenti | 1401 (46) | 15588 (32) | 36 (30) |
| t _{1/2} (h) | HVs | 0.96 (57) | 36.1 (19) | 43 (32) |
| | Pazjenti | 0.75 (54) | 144 (50) | 58 (47) |

¹ medjan (min-max); ² bolus IV fil-HVs

Is-C_{max} u l-AUC ta' Fosnetupitant kienu aktar baxxi fil-pazjenti milli fl-individwi b'saħħithom, għalkemm l-esponimenti sistemici għal netupitant kienu komparabbli.

F'individwi b'saħħithom, kien hemm żieda proporzjonali għad-doża fl-esponiment sistemiku ta' fosnetupitant biż-żieda fid-doża ta' fosnetupitant minn 17.6 għal 353 mg.

Palonosetron

Wara l-għoti mill-ħalq, palonosetron jiġi assorbit tajjeb bil-bijodisponibilità assoluta tiegħu li tilhaq 97%. Wara l-għoti ta' doži waħidhom bl-użu ta' soluzzjoni buffered, il-medja tal-konċentrazzjonijiet massimi ta' palonosetron (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-ħin (AUC_{0-∞}) kienu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 3.0 sa 80 mcg/kg f'individwi b'saħħithom. F'36 raġel u mara rġiel u nisa b'saħħithom li ngħataw doża waħda orali ta' 0.5 mg palonosetron, il-konċentrazzjoni massima ta' palonosetron fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 0.81 ± 1.66 ng/mL (medja ± SD) u l-ħin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien ta' 5.1 ± 1.7 sigħat. F'individwi nisa (n=18), il-medja tal-AUC kienet 35% oġhla u l-medja tas-C_{max} kienet 26% oġhla milli f'individwi rġiel (n=18). Fi 12-il pazjent bil-kanċer li ngħataw doża waħda orali ta' palonosetron 0.5 mg siegħa qabel il-kimoterapija, is-C_{max} kien ta' 0.93 ± 0.34 ng/mL u t-T_{max} kien ta' 5.1 ± 5.9 sigħat. L-AUC kienet 30% oġhla f'pazjenti bil-kanċer milli f'individwi b'saħħithom. Ikla b'ammont għoli ta' xaħam ma affettwax is-C_{max} u l-AUC ta' palonosetron orali.

Distribuzzjoni

Netupitant

Wara l-għoti ta' doża orali waħda ta' 300 mg f'pazjenti bil-kanċer, id-dispożizzjoni ta' netupitant kienet ikkaratterizzata minn mudell b'żewġ kompartimenti bi tneħħija sistemika medjana stmata ta' 20.5 L/siegħa u volum ta' distribuzzjoni kbir fil-kompartiment ċentrali (486 L). It-twaħħil mal-proteina tal-plażma umana ta' netupitant u ż-żewġ metaboliti maġġuri tiegħu M1 u M3 hu ta' > 99% f'konċentrazzjonijiet li jvarjaw minn 10 sa 1500 ng/mL. It-tielet metabolit maġġuri, M2, jehel f'ammont ta' > 97% mal-proteini tal-plażma.

Fosnetupitant

Il-medja ± SD tal-volum tad-distribuzzjoni (V_z) ta' fosnetupitant fl-individwi b'saħħithom u fil-pazjenti kienet 124 ± 76 L u 296 ± 535 L, rispettivament. It-twaħħil mal-proteina tal-plażma umana ta' fosnetupitant kien ta' 92% f'mikromolar wieħed u 95% f'10 mikromolari. Il-porzjon ħieles kien fil-medda ta' bejn 5 u 8%.

Palonosetron

Palonosetron għandu volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 8.3 ± 2.5 L/kg. Madwar 62% ta' palonosetron jehel mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Netupitant

Tliet metaboliti ġew osservati fil-plażma umana f' dozi orali ta' netupitant ta' 30 mg u oghla (id-derivattiv ta' desmethyl, M1; id-derivattiv ta' N-oxide, M2; id-derivattiv ta' OH-methyl, M3). Studji *in vitro* dwar il-metabolizmu, issuġġerew li CYP3A4 u, fi grad inqas, CYP2D6 and CYP2C9, huma involuti fil-metabolizmu ta' netupitant. Wara l-ġhoti ta' doża waħda orali ta' 300 mg ta' netupitant, il-medja tal-proporzjonijiet ta' netupitant fil-plażma/radjuattività fil-plażma, varjat minn 0.13 sa 0.49 fuq perjodu ta' 96 siegħa wara d-doża. Il-proporzjonijiet kienu jiddependu fuq iż-żmien, bil-valuri li jonqsu gradwalment 24 siegħa wara d-doża, li jindikaw li netupitant kien qed jiġi metabolizzat malajr. Il-medja tas- C_{max} kienet ta' madwar 11%, 47% u 16% ta' dik tal-kompost ġenitur għal M1, M2 u M3 rispettivament; M2 kellu l-inqas AUC meta mqabbel mal-kompost ġenitur (14%) filwaqt li l-AUC ta' M1 u M3 kienet ta' madwar 29% and 33% ta' dik tal-kompost ġenitur, rispettivament. Intwera li l-metaboliti M1, M2 u M3 kienu kollha farmakoloġikament attivi f' mudell farmakodinamiku tal-animali, fejn M3 kien l-iktar qawwi u M2 l-inqas attiv.

Fosnetupitant

Fosnetupitant jinbidel malajr *in vivo* għal netupitant permezz tal-idrolisi metabolika. F' pazjenti li kienu qed jirċievu Akynzeo 235 mg/0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vini, l-esponiment ta' netupitant kien 17-il darba l-esponiment ta' fosnetupitant, kif stabbilit mill-proporzjon tal-AUC tagħhom. Il-metaboliti M1, M2 u M3 ta' netupitant kienu ġġenerati malajr min-netupitant merħi. Fil-pazjenti, l-esponimenti tal-metaboliti M1, M2 u M3 kienu 32%, 21% u 28% tal-esponiment ta' netupitant, kif stabbilit mill-proporzjon tal-AUC tagħhom. It- t_{max} medjan ta' M1, M2, u M3 kien ta' 12, 2 u 12-il siegħa, rispettivament.

Palonosetron

Palonosetron jitneħħa minn rotot multipli b' madwar 50% li jiġi metabolizzat biex jifforma żewġ metaboliti primarji: N-oxide-palonosetron u 6-Shydroxy-palonosetron. Kull wieħed minn dawn il-metaboliti għandu inqas minn 1% tal-attività tal-antagonist ta' riċettur 5-HT₃ ta' palonosetron. Studji dwar il-metabolizmu *in vitro* wrew li CYP2D6 u, fi grad inqas, l-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2, huma involuti fil-metabolizmu ta' palonosetron. Madankollu, il-parametri farmakokinetiċi kliniċi mhumiex differenti b' mod sinifikanti bejn metabolizzaturi batuti u estensivi tas-substrati ta' CYP2D6.

Eliminazzjoni

Netupitant

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' Akynzeo, netupitant jiġi eliminat mill-ġisem b' mod multiesponenzjali, b' half-life tal-eliminazzjoni medja apparenti ta' 88 siegħa f' pazjenti bil-kanċer. It-tneħħija mill-kliewi mhijiex rotta ta' eliminazzjoni sinifikanti għal entitajiet relatati ma' netupitant. Il-frazzjoni medja ta' doża orali ta' netupitant imneħħi mhux mibdul fl-awrina hi ta' inqas minn 1%; total ta' 3.95% u 70.7% tad-doża radjuattiva ġiet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Madwar nofs ir-radjuattività li nġhatat mill-halq bħala [14C] netupitant, ġiet irkuprata mill-awrina u l-ippurgar fi żmien 120 siegħa wara d-dożaġġ. It-tneħħija miż-żewġ rotot ġiet stmata li tkun kompluta sa Jum 29-30 wara d-doża.

Fosnetupitant

Wara l-ġhoti ġol-vini ta' Akynzeo 235 mg/0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, il-konċentrazzjonijiet ta' fosnetupitant fil-plażma naqsu skont il-profil biesponenzjali. 30 minuta wara t-tmiem tal-infużjoni, il-konċentrazzjoni medja ta' fosnetupitant fil-plażma kienet ta' inqas minn 1% tas- C_{max} .

Palonosetron

Wara l-ġhoti ta' doża waħda orali ta' 0.75 mg ta' [14C]-palonosetron lil sitt individwi b' saħħithom, 85% sa 93% tar-radjuattività totali tneħħiet fl-awrina, u 5% sa 8% tneħħiet fl-ippurgar. L-ammont mhux mibdul ta' palonosetron li tneħħa fl-awrina jirrappreżenta madwar 40% tad-doża mogħtija. F' individwi b' saħħithom li nġhataw kapsuli ta' palonosetron ta' 0.5 mg, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' palonosetron kienet ta' 37 ± 12 siegħa (medja \pm SD), u f' pazjenti bil-kanċer, it- $t_{1/2}$

kienet ta' 48 ± 19 -il siegħa. Wara doži waħidhom ta' madwar 0.75 mg ta' palonosetron ġol-vini, it-tneħħija totali mill-ġisem ta' palonosetron f'individwi b'saħħithom kienet ta' 160 ± 35 mL/h/kg (medja \pm SD) u t-tneħħija mill-kliewi kienet ta' 66.5 ± 18.2 mL/h/kg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Netupitant

Il-konċentrazzjonijiet massimi u l-esponiment totali ta' netupitant żdiedu f'individwi b'indeboliment ħafif (n=8), moderat (n=8), u sever (n=2) tal-fwied meta pparagunat ma' individwi f'saħħithom mqabbla, għalkemm kien hemm varjabbiltà individwali notevoli kemm f'individwi b'indeboliment tal-fwied kif ukoll f'individwi b'saħħithom. L-esponiment għal netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} u $AUC_{0-\infty}$) meta pparagunat ma' individwi f'saħħithom mqabbla, kien ta' 11%, 28% u 19% oghla f'individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied, u 70%, 88% u 143% oghla f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied, rispettivament. Għaldaqstant, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied. Teżisti dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (puntegġ Child Pugh ta' ≥ 9).

Palonosetron

L-indeboliment tal-fwied ma jaffettwax b'mod sinifikanti t-tneħħija totali ta' palonosetron mill-ġisem meta mqabbla ma' dik ta' individwi b'saħħithom. Filwaqt li l-half-life tal-eliminazzjoni terminali u l-medja tal-esponiment sistemiku ta' palonosetron jżdiedu f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied, dan ma jġġustifikax tnaqqis fid-doża.

Indeboliment tal-kliewi

Netupitant

Ma saru l-ebda studji speċifiċi biex jevalwaw netupitant f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fil-prova ADME, inqas minn 5% tal-materjal kollu relatat ma' netupitant tneħħa fl-awrina, u inqas minn 1% tad-doża ta' netupitant ġiet eliminata mhux mibdula fl-awrina, u għalhekk, kwalunkwe akkumulazzjoni ta' netupitant jew metaboliti wara doża waħda se tkun negliġibbli. Barra minn hekk, studju dwar il-PK tal-popolazzjoni ma wera l-ebda korrelazzjoni bejn il-parametri PK ta' netupitant u markaturi ta' disfunzjoni tal-kliewi.

Palonosetron

Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri PK ta' palonosetron. Esponiment sistemiku totali għal palonosetron ġol-vini żdied b'madwar 28% f'pazjenti b'indeboliment sever meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Fi studju dwar il-PK tal-popolazzjoni, pazjenti bi tneħħija mnaqqa tal-kreatinina (CL_{CR}), kellhom ukoll tneħħija mnaqqa ta' palonosetron, iżda dan it-tnaqqis mhux se jirriżulta f'bidla sinifikanti fl-esponiment għal palonosetron.

Għalhekk, Akynzeo jista' jingħata mingħajr aġġustament fid-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

La netupitant u lanqas palonosetron ma ġew evalwati f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Palonosetron

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Studji mhux kliniċi jindikaw li palonosetron, f'konċentrazzjonijiet qawwija ħafna biss, jista' jimblokka l-kanali tal-joni involuti fid-depolarizzazzjoni u fir-repolarizzazzjoni ventrikulari u jtawwal kemm iddum l-azzjoni potenzjali. Id-diġenerazzjoni tal-epitelju seminiferuż ġiet assoċjata ma' palonosetron wara studju fuq il-firien li dam xahar dwar it-tossicità minn doži orali ripetuti. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew

indiretti fir-rigward tat-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hłas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm informazzjoni limitata biss disponibbli mill-istudji fuq l-animali dwar it-trasferiment mill-plaċenta (ara sezzjoni 4.6). Palonosetron mhuwiex mutageniku. Dożi qawwija ta' palonosetron (kull doża li tikkawża mill-inqas 15-il darba l-esponiment terapewtiku fil-bnedmin) li ngħatat kuljum għal sentejn, ikkawżaw żieda fir-rata ta' tumuri tal-fwied, neoplażmi endokrinali (fit-tirojde, fil-pitwitarja, fil-pankreas, fil-medulla adrenali) u tumuri tal-ġilda fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden. Il-mekkaniżmi sottostanti mhumiex mifhuma kompletament, iżda minħabba d-dożi qawwija li ntużaw u billi l-prodott mediċinali hu intenzjonat għal applikazzjoni waħda fil-bnedmin, dawn ir-riżultati mhumiex ikkunsidrati li huma rilevanti għall-użu kliniku.

Netupitant u meta jingħata flimkien ma' palonosetron

Fi studji li mhumiex kliniċi bbażati fuq sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn dożi waħidhom u dożi ripetuti, l-effetti deheru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Fosfolipidosi (makrofaġi bir-raqhwa) ġiet osservata bl-għoti ta' netupitant wara l-għoti ripetut fil-firien u l-klieb. L-effetti kienu reversibbli jew parzjalment reversibbli wara l-perjodu tal-irkuprar. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Studji mhux kliniċi jindikaw li netupitant u l-metaboliti tiegħu u l-kombinazzjoni ma' palonosetron f'konċentrazzjonijiet qawwija ħafna biss, jistgħu jimblukaw il-kanali tal-joni involuti fid-depolarizzazzjoni u fir-repolarizzazzjoni ventrikulari u jtaqwal kemm iddum l-azzjoni potenzjali. Studji dwar l-effetti ta' netupitant fuq ir-riproduzzjoni fl-animali, ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-fertilità, il-hłas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Żieda fl-inċidenza ta' anormalitajiet pożizzjonali tal-fetu ta' dirgħajn u riġlejn, sternebrae mwahhlin ma' xulxin u agenesi tal-lobu aċċessorju tal-pulmun, ġew osservati wara l-għoti kuljum ta' netupitant fil-fniek f'doża ta' 10 mg/kg/jum u oġhla matul il-perjodu ta' organoġenesi. Fi studju pilota dwar is-sejbien tal-medda tad-doża li sar fuq il-fniek, cleft palate, mikroftalmija u afakija ġew osservati f'erba' feti minn boton wiehed ta' frieh fil-grupp li ngħata 30 mg/kg/jum. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bnedmin mhijiex magħrufa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji fuq l-animali b'netupitant fir-rigward tat-trasferiment plaċentali u t-treddigh. Netupitant mhuwiex mutageniku.

Fosnetupitant

L-għoti ta' kuljum ta' fosnetupitant ġol-vini fil-firien (fi 3 darbiet aktar l-AUC ta' netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija) waqt il-perjodu tal-organogenesi pproduċa dewmien fl-ossifikazzjoni tal-pubis. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu bl-għoti ta' kuljum sa 13 mg/kg ta' fosnetupitant fil-firien, (darbtejn l-AUC fil-bniedem għal netupitant fid-doża rakkomandata li għandha tingħata darba ma' kull ċiklu ta' kimoterapija). Minħabba l-esponiment sistemiku limitat għal fosnetupitant fil-firien tqal, mhuwiex possibbli li jiġi pprovdut paragon ibbażat fuq l-AUC tal-esponiment ta' fosnetupitant fil-firien u l-bnedmin. Ġiet osservata żieda fl-assorbiment mill-ġdid b'għoti ġol-vini ta' kuljum ta' fosnetupitant ta' 6 mg/kg/kuljum u oġhla fil-fniek (9 darbiet l-AUC fil-bniedem għal fosnetupitant u 0.4 darbiet l-AUC fil-bniedem għal netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija) waqt il-perjodu ta' organoġenesi. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fniek f'doża ta' 3 mg/kg/jum (5.4 darbiet l-AUC fil-bniedem għal fosnetupitant u 0.4 darbiet l-AUC fil-bniedem ta' netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija). L-għoti ġol-vini ta' kuljum ta' 39 mg/kg ta' fosnetupitant fil-firien (3 darbiet l-AUC għal netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija) waqt l-organogenesi mit-treddigh iproduċa piż anqas fil-frieh mat-twelid sal-maturazzjoni, u dewmien fl-iżvilupp fiżiku (stakkament tal-parti ta' barra tal-widna, ftuħ tal-għajnejn, u separazzjoni tal-prepuzju). Dawn l-effetti kienu assoċjati wkoll ma' tossiċità materna (tnaqqis fiż-żieda tal-piż, tnaqqis fil-konsum tal-ikel). Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-frieh jew firien nisa f'doża ta' 13 mg/kg/jum ta' (darbtejn l-AUC fil-bniedem għal netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija).

Għoti flimkien ta' fosnetupitant–palonosetron

L-għoti ġol-vini u ġol-arterji fil-fniek: bħala sinjali kliniċi, għet osservata eritema hafifa hafna għal hafifa. Ma għew osservati l-ebda bidliet fl-eżami mikroskopiku.

L-għoti hdejn il-vina (rotta klinika mhux intenzjonata/applikazzjoni hażina) fil-fniek: bħala sinjali kliniċi għew osservati eritema hafifa hafna għal hafifa u edema hafifa hafna. Fl-eżami mikroskopiku, għew irrappurtati infjammazzjoni kronika (minn hafifa għal moderata), iperplasija epideramli (minn hafifa hafna għal hafifa) tad-dermis.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula iebsa:

Mannitol

Disodium edetate (E386)

Sodium hydroxide (E524) (għal aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (E507) (1M għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Akynzeo trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni mhux kompatibbli ma' kwalunkwe soluzzjoni li fiha cations divalenti (eż. Ca^{2+} , Mg^{2+}), inklużi s-soluzzjonijiet Hartman's u Lactated ta' Ringer.

Akynzeo trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandhiex tiġi infuża fl-istess hin jew titħallat ma' sustanzi, addittivi jew prodotti mediċinali oħra li jingħataw ġol-vini, sakemm ma għiex muri li dawn huma kompatibbli. Jekk tintuża l-istess linja ġol-vini biex tingħata l-infużjoni sekwenzjali ta' diversi prodotti mediċinali, il-linja għandha tiġi mlaħalha qabel u wara l-infużjoni ta' Akynzeo b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

Ahżen is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita taht temperatura ta' 25°C.

Il-prodott għandu jiġi dilwit minnufih wara r-rikostituzzjoni. L-istabbiltà kimika, fiżika u mikrobijoloġika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħġieg b' doża waħda ta' 50 mL b'tappijiet tal-lastku ta' 20 mm u għotjien ta' 20 mm tal-aluminju b'siġill.

Pakkett ta' kunnett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Akynzeo jrid jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit qabel ma jingħata.

Preparazzjoni ta' Akynzeo

| | |
|--------|--|
| Pass 1 | Injetta b'mod asettiku injezzjoni ta' 20 mL ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, ġol-kunjett. Żgura li s-solvent jiġi miżjud fil-kunjett mal-ġnub tal-kunjett u mhux iġġettjat sabiex tiġi evitata r-ragħwa. Dawwar il-kunjett bil-mod għal 3 minuti. It-trab għandu jinhall qabel ma s-soluzzjoni tiġi dilwita fil-borża tal-infuzjoni. |
| Pass 2 | Ipprepara b'mod asettiku kunjett jew borża tal-infuzjoni mimlija b'injezzjoni ta' 30 mL ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. |
| Pass 3 | Id-dilwizzjoni għandha ssir immedjament wara r-rikostituzzjoni (skont Pass 1). Iġbed b'mod asettiku l-volum kollu tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett ta' AKYNZEO u ttrasferih fil-kunjett jew il-borża tal-infuzjoni li jkun fihom injezzjoni ta' 30 mL ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tikseb volum totali ta' 50 mL. |
| Pass 4 | Aqleb il-kunjett jew il-borża ta' taħt fuq bil-mod sakemm tkun inhallet kollha. |
| Pass 5 | Qabel ma jingħata, eżamina s-soluzzjoni dilwita finali għal frak u tibdil fil-kulur. Armi l-kunjett jew il-borża jekk jiġu osservati l-frac u/jew tibdil fil-kulur. |

Akynzeo m'għandux jiġi rikostitwit jew imhallat ma' soluzzjonijiet li għalihom ma kinitx stabbilita l-kompatibilità kimika u fiżika (ara sezzjoni 6.2).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Mejju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Jannar 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 20 mL fih 235 mg ta' fosnetupitant (bħala chloride hydrochloride), li jikkorrispondi għal 197.5 mg ta' netupitant, u 0.25 mg ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni fih 11.75 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 9.87 mg ta' netupitant, u 0.0125 mg ta' palonosetron.

Wara d-dilwizzjoni 1 mL ta' soluzzjoni ikun fih 4.7 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 3.95 mg ta' netupitant, u 0.005 mg ta' palonosetron.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 24.4 mg ta' sodium.

Jekk dilwit b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, is-soluzzjoni finali jkun fiha madwar 202 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal kemxejn safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Akynzeo hu indikat fl-adulti għall-:

- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer emetoġenika hafna, ibbażata fuq cisplatin.
- Prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħħ wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer moderatament emetoġenika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 235 mg/0.25 mg (il-kontenut ta' kunjett wieħed ta' konċentrat, dilwit) mogħtija bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta, u jinbeda madwar 30 minuta qabel il-bidu ta' kull ciklu ta' kimoterapija (ara sezzjoni 6.6).

Mat-tmiem tal-infużjoni, il-linja tal-infużjoni għandha tiġi mlaħhalha bl-istess soluzzjoni trasportatriċi biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali jkun ingħata kollu.

Id-doża rakkomandata ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50 % meta tingħata flimkien ma' kombinazzjoni ta' fosnetupitant u palonosetron hydrochloride (ara sezzjoni 4.5 u l-iskeda tal-għoti fl-istudji kliniċi f' sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani. Għandu jkun hemm kawtela meta tuża dan il-prodott mediċinali f'pazjenti ta' aktar minn 75 sena, minħabba l-half-life twila tas-sustanzi attivi u l-esperjenza limitata f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

Aġġustament fid-dożaġġ mhuwiex ikkunsidrat li hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi. It-tneħħija ta' netupitant mill-kliewi hi negligibbli. Indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' palonosetron. Esponiment sistemiku totali għal palonosetron ġol-vini żdied b'madwar 28% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' palonosetron jew netupitant ma gietx studjata f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jeħtieġu emodijalisi, u m'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effikaċja jew is-sigurtà ta' kombinazzjoni ta' fosnetupitant u palonosetron hydrochloride f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, l-użu f'dawn il-pazjenti għandu jiġi evitat.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5-8). Teżisti dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child Pugh ta' ≥ 9). Billi l-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jista' jiġi assoċjat ma' żieda fl-esponiment ta' netupitant, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Akynzeo fit-tfal minn età ta' xahar sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata minn ġol-vini. L-għoti minn ġo vina preferibbilment isehh permezz ta' infużjoni kontinwa fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 6.6)

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Stitikezza

Minħabba li palonosetron jista' jżid iż-żmien tal-mogħdija mill-musrana l-kbira, pazjenti bi storja medika ta' stitikezza jew b'sinjali ta' ostruzzjoni intestinali sottoakuta, għandhom jiġu mmonitorjati wara l-għoti (ara sezzjoni 4.8).

Is-sindrome ta' serotonin

Kien hemm rapporti ta' sindrome ta' serotonin bl-użu ta' antagonisti ta' 5-HT₃ jew wahidhom jew flimkien ma' prodotti mediċinali serotonerġiċi oħrajn (li jinkludu inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs) u inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' noradrenaline (SNRIs). Osservazzjoni xierqa ta' pazjenti għal sintomi li jixbhu s-sindrome ta' serotonin hi rakkomandata (ara sezzjoni 4.8).

Titwil tal-QT

Studju dwar ECG twettaq fuq voluntiera b'saħħithom, nisa u rġiel adulti, b'netupitant orali jew 200 mg jew 600 mg mogħti flimkien ma' palonosetron orali 0.5 mg jew 1.5 mg, rispettivament. L-istudju ma wera l-ebda effetti klinikament importanti fuq il-parametri tal-ECG: l-akbar point estimate tal-plaċebo u l-intervall QTc ikkoreġut fil-linja bażi kien ta' 7.0 ms (one-sided upper 95% confidence limit 8.8 ms), osservat 16-il siegħa wara l-ghoti ta' dozi supratherapewtiċi (600 mg ta' netupitant u 1.5 mg ta' palonosetron). L-upper 95% confidence limit tal-point estimates tal-plaċebo u QTcI ikkoreġut fil-linja bażi kien il-hin kollu fil-medda ta' 10 ms fil-punti kollha ta' hin fuq perjodu ta' jumejn wara l-ghoti tal-prodott mediċinali tal-istudju.

Madankollu, billi l-kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride fiha antagonist tar-riċetturi 5-HT₃, għandu jkun hemm kawtela meta jsir użu fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jżidu l-intervall tal-QT jew f'pazjenti li għandhom jew li x'aktarx li jiżviluppaw titwil tal-intervall tal-QT. Dawn il-kundizzjonijiet jinkludu pazjenti bi storja medika personali jew tal-familja ta' titwil tal-QT, anormalitajiet fl-elettroliti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmija, disturbi tal-konduzzjoni, u f'pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali antiarritmiċi jew prodotti mediċinali oħrajn li jwasslu għal titwil tal-QT jew anormalitajiet fl-elettroliti. Ipokalemija u ipomanjesemija għandhom jiġu korretti qabel l-ghoti.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar fil-jiem ta' wara l-kimoterapija jekk ma jkunx assoċjat mal-ghoti ta' kimoterapija oħra.

M'għandux jintuża għall-kura ta' dardir u rimettar wara l-kimoterapija.

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied billi hemm dejta limitata disponibbli f'dawn il-pazjenti.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu sustanzi attivi orali mogħtija fl-istess hin li jiġu metabolizzati primarjament permezz ta' CYP3A4 u li jkollhom medda terapewtika dejqa (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4

Netupitant hu inibitur moderat ta' CYP3A4 u jista' jżid l-esponiment ta' sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4, eż. docetaxel (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fit-tossicità ta' sustanzi kimoterapewtiċi li huma substrati għal CYP3A4, li jinkludu irinotecan. Barra minn hekk, netupitant jista' wkoll jaffettwa l-effikaċja ta' sustanzi kimoterapewtiċi li jeħtieġu attivazzjoni permezz tal-metaboliżmu ta' CYP3A4.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 24.4 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.22% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

Jekk tiġi dilwita ma' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni, is-soluzzjoni finali jkun fiha madwar 202 mg ta' sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 10.1% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Meta jingħata ġol-vini, fosnetupitant jinbidel malajr f'netupitant. Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra wara l-ghoti ġol-vini ta' fosnetupitant aktarx isehhu bis-sustanzi attivi li jinteraġixxu ma' netupitant orali. L-informazzjoni li ġejja nkisbet minn studji li saru b'netupitant orali u studji li saru b'fosnetupitant ġol-vini.

Fil-bnedmin, netupitant jiġi eliminat primarjament permezz ta' metabolizmu fil-fwied medjat minn CYP3A4 bi tneħħija marginali mill-kliewi. F'doża ta' 300 mg fil-bnedmin, netupitant hu substrat u inibitur moderat ta' CYP3A4. Palonosetron jiġi eliminat mill-ġisem permezz kemm ta' tneħħija mill-kliewi kif ukoll minn passaqġi metabolici, b'dawn tal-aħħar li jkunu medjati permezz ta' enzimi multipli ta' CYP. Palonosetron jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2D6, b'kontribuzzjoni żgħira mill-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2. Ibbażat fuq studji *in vitro*, palonosetron ma jinibixx jew jindući l-isoenzim ta' ċitokrom P450 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Interazzjoni bejn netupitant orali u palonosetron orali

L-ebda interazzjonijiet farmakokinetici klinikament rilevanti ma ġew osservati bejn netupitant orali u palonosetron orali.

Interazzjoni ma' substrati ta' CYP3A4

Dexamethasone

L-ġhoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 300 mg ta' netupitant jew doża ġol-vini waħda ta' 235 mg ta' fosnetupitant ma' kors ta' dexamethasone (20 mg f' Jum 1, segwit minn 8 mg darbtejn kuljum minn Jum 2 sa Jum 4) żiedu b'mod sinifikanti l-esponiment għal dexamethasone b'mod li jiddependi miż-żmien u d-doża. L-AUC_{0-∞} (Jum 4) ta' dexamethasone żdiedu bi 2.4 darbiet, bl-ġhoti flimkien ta' 300 mg ta' netupitant jew 235 mg ta' fosnetupitant. Il-profil farmakokinetiku ta' netupitant ma nbidilx meta nġhata flimkien ma' dexamethasone.

Għaldaqstant, id-doża ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50% meta tingħata flimkien ma' kombinazzjoni ta' fosnetupitant u palonosetron hydrochloride (ara sezzjoni 4.2).

Prodotti mediċinali kimoterapewtiċi (docetaxel, etoposide, cyclophosphamide)

L-esponiment għal docetaxel u etoposide żdied b'37% u 21%, rispettivament, meta nġhataw flimkien ma' kapsuli netupitant/palonosetron. Ma ġie osservat l-ebda effett konsistenti b'cyclophosphamide wara l-ġhoti flimkien ma' netupitant.

Kontraċettivi orali

Kapsuli ta' netupitant/palonosetron, meta jingħataw ma' doża orali waħda ta' 60 µg ta' ethinylestradiol u 300 µg ta' levonorgestrel, ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq l-AUC ta' ethinylestradiol, u żiedu l-AUC ta' levonorgestrel b'1.4 darbiet; effetti klinici fuq l-effikaċja ta' kontraċezzjoni ormonali mhumiex probabbli. Ma ġie osservat l-ebda tibdil rilevanti fil-farmakokinetika ta' netupitant u palonosetron.

Erythromycin u midazolam

L-esponiment għal erythromycin u midazolam żdied b'madwar 1.3 u 2.4 darbiet, rispettivament, meta kull wieħed minnhom ingħata flimkien ma' netupitant li nġhata oralment. Dawn l-effetti ma ġewx ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti. Il-profil farmakokinetiku ta' netupitant ma ġiex affettwat mill-ġhoti fl-istess hin jew ta' midazolam jew ta' erythromycin. L-effetti potenzjali ta' żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam jew benzodiazepines oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (alprazolam, triazolam) għandhom jiġu kkunsidrati meta dawn is-sustanzi attivi jingħataw flimkien ma' kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride.

Prodotti mediċinali serotonergici (eż. SSRIs u SNRIs)

Kien hemm rapporti ta' sindrome ta' serotonin wara l-użu fl-istess hin ta' antagonisti ta' 5-HT₃ u prodotti mediċinali serotonergici oħrajn (li jinkludu SSRIs bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram jew escitalopram u SNRIs bħal venlafaxine jew duloxetine) (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' Akynzeo

Netupitant jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4; għalhekk, l-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu jew jinduću l-attività ta' CYP3A4, tista' tinfluenza l-konċentrazzjonijiet ta'

netupitant fil-plażma. Konsegwentement, l-ghoti fl-istess hin ma' inibituri (eż., ketoconazole) għandu jsir b'kawtela, u l-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin) għandu jiġi evitat. Barra minn hekk, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li fl-istess hin b'mod orali qegħdin jingħataw sustanzi attivi b'firxa terapewtika dejqa li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4, bħal cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl u quinidine.

L-effett ta' ketoconazole u rifampicin

L-ghoti tal-inibitur ta' CYP3A4 ketoconazole mal-kapsuli ta' netupitan/palonosetron li ngħataw oralment, žied l-AUC ta' netupitant b'1.8 darbiet u $s-C_{max}$ b'1.3 darbiet meta mqabbel mal-ghoti ta' Akynzeo waħdu. L-ghoti fl-istess hin ma' ketoconazole ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron.

L-ghoti tal-induttur ta' CYP3A4 rifampicin ma' Akynzeo li ngħata oralment waħdu, naqqas l-AUC ta' netupitant b'5.2 darbiet u $s-C_{max}$ bi 2.6 darbiet. L-ghoti fl-istess hin ma' rifampicin ma affettwax il-farmakokinetika ta' palonosetron. Konsegwentement, l-ghoti fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole) għandu jsir b'kawtela, u l-użu fl-istess hin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin) għandu jiġi evitat.

Interazzjonijiet addizzjonali

Fosnetupitant/palonosetron koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni mhuwiex probabbli li jinteraġixxi ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp. Netupitant mhuwiex substrat għal P-gp. Meta netupitant ingħata f'Jum 8 ta' kors ta' 12 il jum ta' digoxin, ma ġie osservat l-ebda tibdil fil-farmakokinetika ta' digoxin.

L-inibizzjoni tat-trasportatur BCRP tal-effluss permezz ta' fosnetupitant, netupitant u l-metaboliti tiegħu mhijiex probabbli, u jekk isseħħ, f'it għandha rilevanza klinika.

Dejta *in vitro* turi li fosnetupitant jinibixxi UGT2B7 / UGT2B15 unetupitant jinibixxi UGT2B7; il-qawwa ta' dan l-effett fi sfond kliniku ma ġietx stabbilita. Il-kawtela hi għalhekk rakkomandata meta netupitant u fosnetupitant jiġu kkombinati ma' substrat orali ta' din l-enzima (eż. zidovudine, valproic acid, morfina).

Dejta *in vitro* tissuggerixxi li netupitant jinibixxi l-effluss tat-trasportatur BCRP. Ir-rilevanza klinika ta' dan l-effett ma ġietx stabbilita.

Dejta *in vitro* data turi li netupitant hu inibitur ta' P-gp. Fi studju li twestaq f'voluntiera b'saħħithom, netupitant ma affettwax l-esponiment ta' digoxin, substrat ta' P-gp, filwaqt li žied $s-C_{max}$ tiegħu b'1.09 darbiet [90%CI 0.9-1.31]. Mhux eskluż li dan l-effett jista' jkun iktar noteboli, u mbağħad klinikament rilevanti, f'pazjenti bil-kanċer, l-aktar dawk li jkollhom funzjoni anormali tal-kliwi. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta netupitant jiġi kkombinat ma' digoxin jew ma' substrati oħrajn ta' P-gp bħal dabigatran, jew colchicine.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Akynezo fih antagonist ta' riċettur 5-HT₃, palonosetron li jista' jżid it-titwil tal-intervall QT.

Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta jsir użu fl-istess ma' prodotti mediċinali li jżidu l-intervall tal-QT, inkluż iżda mhux limitat għal: levofloxacin, amitriptyline, alfuzosin, azythromicin, arsenic trioxide (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, il-kawtela hi rakkomandata f'każijiet ta' fosnetupitant/palonosetron użati fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinduċu ipokalemija bħal ampicillin, albuterol, terbutaline, furosemide, thiazides, jew prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinduċu l-bradikardija, bħal beta blockers, verapamil, diltiazem, digitalis u anti-arritmiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx ikunu tqal jew joħorġu tqal waqt li jkunu fuq il-kura ta' fosnetupitant/palonosetron koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Għandu jsir test tat-tqala fuq in-nisa kollha li jkunu għadhom ma għaddewx mill-menopawsa qabel il-kura b' Akynzeo. Nisa li jistgħu

joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-terapija u sa xahar wara t-trattament b'dan il-prodott mediċinali.

Tqala

Fosnetupitant

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' fosnetupitant jew netupitant f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva li tinkludi effetti teratoġeniċi fil-fniek mingħajr margni ta' sigurtà (ara sezzjoni 5.3).

Palonosetron

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' palonosetron f'nisa tqal. Dejta mill-animali ma wrietx effetti diretti jew indiretti tossiċi ta' palonosetron fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Akynzeo hu kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk palonosetron jew netupitant jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Akynzeo m'għandux jintuża waqt it-treddiġh. It-treddiġh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'dan il-prodott mediċinali u għal xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

Fosnetupitant

L-ebda effett fuq il-fertilità ma għie osservat fi studji fuq l-animali.

Palonosetron

Ġiet osservata degenerazzjoni tal-epitelju seminiferu fi studju fuq il-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Akynzeo għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minħabba li jista' jikkaguna sturdament, ngħas jew għeja kbira, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk isehħu sintomi bħal dawn.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi komuni rrapportati b'Akynzeo kienu wġiġh ta' ras (3.6%), stitikezza (3.0%) u għeja (1.2%). L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien serju.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversihuma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza.

Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

Komuni ħafna ($\geq 1/10$),

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$),

Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$),

Rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$),

Rari ħafna ($< 1/10000$),

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux komuni | Rari |
|---|----------------|---|---|
| <i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i> | | | Ċistite |
| <i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i> | | Newtropsenja | Lewkopenija |
| | | Lewkoċitosi | Limfoċitosi |
| <i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i> | | Tnaqqis fl-aptit | Ipokalemija |
| <i>Disturbi psikjatriċi</i> | | Nuqqas ta' rqaq | Psikożi akuta |
| | | | Tibdil fil-burdata |
| | | | Problemi biex torqod |
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i> | Ugħigh ta' ras | Sturdament | Ipoestesija |
| | | | Hedla |
| <i>Disturbi fl-ghajnejn</i> | | | Konguntivite |
| | | | Vista mċajpra |
| <i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i> | | Mejt | Tinnitus |
| <i>Disturbi fil-qalb</i> | | Imblokk atrijoventrikulari tal-ewwel grad | Arritmija |
| | | Kardjomijopatija | Imblokk atrijoventrikulari tat-tieni grad |
| | | Disturb fil-konduzzjoni | Imblokk tal-bundle branch tax-xellug |
| | | Takikardija | Imblokk tal-bundle branch tal-lemin |
| | | | Inkompetenza tal-valv mitrali |
| | | | Iskemija mijokardijaka |
| | | | Extrasystoles ventrikulari |
| <i>Disturbi vaskulari</i> | | Pressjoni għolja | Fwawar |
| | | | Pressjoni baxxa |
| <i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i> | | Sulluzzu | |
| <i>Disturbi gastro-intestinali</i> | Stitikezza | Distensjoni addominali | Ħalq xott |
| | | Ugħigh addominali | Disfaġġja |
| | | Dijarea | Tifwiq |
| | | Dispepsija | Morliti |
| | | Gass | Ilsien miksi |
| | | Dardir | Rimettar |
| <i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i> | | Alopeċja | Eritema |
| | | Urtikarja | Ħakk |
| | | | Raxx |
| <i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i> | | | Ugħigh fid-dahar |
| | | | Ugħigh fl-estremittajiet |
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | Gheja | Astenja | Thoss is-shana |
| | | | Ugħigh mhux kardijaku fis-sider |
| | | | Togħma anormali tal-prodott |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux komuni | Rari |
|-----------------------------------|--------|-------------------------------------|---|
| <i>Investigazzjonijiet</i> | | Żieda fit-transaminases tal-fwied | Żieda fil-bilirubina tad-demmm |
| | | Żieda f' alkaline phosphatase | Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm |
| | | Żieda fil-kreatinina tad-demmm | Żieda fil-creatine phosphokinase MB fid-demmm |
| | | Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm | Żieda fil-urea fid-demmm |
| | | | Tnaqqis fis-segment ST fuq l-elettrokardjogramm |
| | | | Segment ST anormali fuq l-elettrokardjogramm |
| | | | Żieda fil-myoglobin |
| | | | Żieda fl-ghadd tan-newtrofili |
| | | | Żieda fi troponin |

Data miġbura wara t-tqeghid fis-suq tindika li l-profil tar-reazzjonijiet avversi huwa ġeneralment simili għal dak li deher fil-provi kliniċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Netupitant:

L-ebda reazzjonijiet avversi komuni ma ġew attribwiti għal netupitant, il-komponent il-ġdid tal-kombinazzjoni fissa.

Palonosetron:

Każijiet ta' stitikezza b'sadd tal-ippurgar u li kienu jehtieġu li l-pazjent jiddaħhal l-isptar, ġew irrappurtati b'rabta ma' palonosetron 0.75 mg.

Barra minn hekk, nefha fl-ghajnejn, qtugħ ta' nifs u mijalgija ġew irrappurtati bħala reazzjonijiet avversi b'palonosetron orali iżda ma ġewx osservati matul l-iżvilupp ta' kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride. Dawn ir-reazzjonijiet kollha ma kinux komuni.

Każijiet rari ħafna ta' anafilassi, reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi u xokk ġew irrappurtati mill-użu wara t-tqeghid fis-suq ta' palonosetron ġol-vini. Is-sinjali jistgħu jinkludu horriqija, ħakk, angjoedema, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm, tagħfis fil-ġriżmejn, tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs, telfien tas-sensi.

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' serotonin b'palonosetron waħdu. Is-sinjali jistgħu jinkludu roġhda, aġitazzjoni, għaraq, movimenti mijokloniċi, ipertonija u deni.

Il-profil tas-sigurtà ta' Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni kien simili għal dak li kien osservat b' Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Abbażi tal-esperjenza b'individwi f'saħħithom li ngħataw netupitant orali 600 mg f'kombinazzjoni ma' palonosetron 1.50 mg is-sintomi akuti potenzjali ta' doża eċċessiva huma wġiġh ta' ras, sturdament, stitikezza, ansjetà, palpitazzjonijiet, burdata ewforika u wġiġh fir-riġlejn. F'każ ta' doża eċċessiva, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf, u kura ġenerali ta' appoġġ u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti. Minħabba l-attività antiemetika ta' netupitant u palonosetron, emesi indotta minn prodott mediċinali tista' ma tkunx effettiva. Ma sarux studji dwar id-dijalisi. Madankollu, minħabba l-volum kbir ta' distribuzzjoni ta' palonosetron u netupitant, id-dijalisi mhix probabbli li se tkun kura effettiva għal doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u antinawseanti, antagonisti ta' serotonin (5-HT₃); Kodiċi ATC: A04AA55

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Netupitant hu antagonist selettiv tas-sustanza umana, riċetturi ta' P/neurokinin 1 (NK₁).

Fosnetupitant hu l-prodrug ta' netupitant u meta jingħata ġol-vini jinbidel malajr f'netupitant (ara sezzjoni 5.2).

Palonosetron hu antagonist tar-riċetturi ta' 5-HT₃ b'affinità qawwija ta' twaħħil għal dan ir-riċettur, u fitit jew ebda affinità għal riċetturi oħrajn. Sustanzi kimoterapewtiċi jipproduċu dardir u rimettar billi jstimulaw il-ħruġ ta' serotonin miċ-ċelluli enterochromaffin tal-musrana ż-żgħira. Serotonin imbagħad jattiva r-riċetturi ta' 5-HT₃ li jinsabu fuq afferenti vagali biex jibda l-proċess tar-rimettar.

Emesi li tittardja għet assoċjata mal-attivazzjoni tar-riċetturi ta' neurokinin 1 (NK₁) tal-familja tachykinin (iddistribwiti b'mod wiesa' fis-sistemi nervużi ċentrali u periferali) minn sustanza P. Kif muri fi studji *in vitro* u *in vivo*, netupitant jinibixxi risponsi medjati minn sustanza P.

Intwera li netupitant jaqsam il-barriera demm-moħħ b'okkupanza tar-riċettur ta' NK₁ ta' 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, u 76.0% fl-istriatum wara 6, 24, 48, 72, u 96 siegħa, rispettivament, wara l-ġhoti ta' 300 mg ta' netupitant.

Effikaċja klinika u sigurtà

Intwera li l-ġhoti orali ta' Akynzeo flimkien ma' dexamethasone jipprevjeni dardir u rimettar akuti u li jittardjaw, assoċjati ma' kimoterapija kontra l-kanċer li kienu emetogeniċi b'mod qawwi jew moderat f'zewġ studji importanti ħafna separati.

Studju dwar Kimoterapija Kontra l-Kanċer Emetogenika b'Mod Qawwi (Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC))

Fi studju kliniku multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, parallel, double-blind u kkontrollat, li sar fuq 694 pazjent, l-effikaċja u s-sigurtà ta' doži waħidhom ta' netupitant orali flimkien ma' palonosetron orali, tqabblu ma' doża waħda orali ta' palonosetron f'pazjenti bil-kanċer li kienu qed jirċievu kors ta' kimoterapija li kien jinkludi cisplatin (doża medjana = 75 mg/m²). L-effikaċja ta' Akynzeo għet evalwata f'135 pazjent li rċievw doża waħda orali (netupitant 300 mg u palonosetron 0.5 mg) u 136 pazjent li rċievw palonosetron orali 0.5 mg waħdu.

Il-korsijiet ta' kura għall-partijiet tal-istudju dwar Akynzeo u palonosetron 0.5 mg qed jintwerew fit-tabella 2 hawn taħt.

Tabella 2: Kors ta' kura antiemetika orali — Studju HEC

| Kors ta' kura | Jum 1 | Jiem 2 sa 4 |
|----------------------|--|------------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (Netupitant 300 mg + Palonosetron 0.5 mg) Dexamethasone 12 mg | Dexamethasone 8 mg darba kuljum |
| Palonosetron | Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg | Dexamethasone 8 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarju kienet ir-rata ta' rispons komplet (CR) (definita bħala l-ebda episodju emetiku, l-ebda medikazzjoni ta' salvataġġ) wara 120 siegħa (faži globali) wara l-bidu tal-ġoti tal-kimoterapija emetogenika b'mod qawwi.

Sommarju tar-riżultati ewlenin minn dan l-istudju qed jintwera fit-Tabella 3 hawn taħt.

Tabella 3: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija b'cisplatin li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-faži

| | Akynzeo N=135 % | Palonosetron 0.5 mg N=136 % | valur p |
|---|-----------------------|--------------------------------------|---------|
| Punt aħhari primarju | | | |
| Rispons sħiħ | | | |
| Faži globali [§] | 89.6 | 76.5 | 0.004 |
| Punti aħharin sekondarji maġġuri | | | |
| Rispons sħiħ [‡] | | | |
| Faži akuta [†] | 98.5 | 89.7 | 0.007 |
| Faži li tittardja | 90.4 | 80.1 | 0.018 |
| L-ebda emesi | | | |
| Faži akuta | 98.5 | 89.7 | 0.007 |
| Faži li tittardja | 91.9 | 80.1 | 0.006 |
| Faži globali | 91.1 | 76.5 | 0.001 |
| L-ebda dardir sinifikanti | | | |
| Faži akuta | 98.5 | 93.4 | 0.050 |
| Faži li tittardja | 90.4 | 80.9 | 0.004 |
| Faži globali | 89.6 | 79.4 | 0.021 |

[‡]Faži akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kura b'cisplatin.

[†]Faži li tittardja: 25 sa 120 siegħa wara l-kura b'cisplatin.

[§]Globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kura b'cisplatin.

Studju dwar Kimoterapija Kontra l-Kanċer Moderatament Emetogenika (Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC))

Fi studju dwar is-superjorità, multiċentriku, li fih il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali, parallel, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda orali ta' Akynzeo tqabblat ma' doża orali waħda ta' palonosetron 0.5 mg f'pazjenti bil-kanċer li kienu skedati biex jirċievu l-ewwel ċiklu ta' kors ta' anthracycline u cyclophosphamide għall-kura ta' tumur malinn solidu. Fiż-żmien meta sar l-istudju, korsijiet ta' kimoterapija li kien fihom anthracycline-

cyclophosphamide kienu kkunsidrati bħala li huma moderatament emetogeniċi. Gwida riċenti aġġornat dawn il-korsijiet bħala li huma emetogeniċi b'mod qawwi. Il-pazjenti kollha rċievew doża waħda orali ta' dexamethasone.

Tabella 4: Kors ta' kura antiemetika orali – Studju MEC

| Kors ta' kura | Jum 1 | Jiem 2 sa 3 |
|---------------|---|-------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo Netupitant 300 mg Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 12 mg | L-ebda kura antiemetika |
| Palonosetron | Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg | L-ebda kura antiemetika |

Wara t-tlestija ta' ċiklu 1, il-pazjenti kellhom l-għażla li jipparteċipaw f'estensjoni ta' ċikli multipli, u li jirċievu l-istess kura kif assenjat f'ċiklu 1. Ma kien hemm l-ebda limitu speċifikat minn qabel tan-numru ta' ċikli konsekuttivi ripetuti għal kwalunkwe pazjent. Total ta' 1450 pazjent (Akynzeo n=725; Palonosetron n=725) irċievew il-medikazzjoni tal-istudju. Minn dawn, 1438 pazjent (98.8%) lesteu ċiklu 1, u 1286 pazjent (88.4%) komplew il-kura estensjoni ta' ċikli multipli. Total ta' 907 pazjenti (62.3%) lesteu l-estensjoni ta' ċikli multipli sa massimu ta' tmien ċikli ta' kura.

Total ta' 724 pazjent (99.9%) ġew ikkurati b'cyclophosphamide. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'mod addizzjonali jew b'doxorubicin (68.0%) jew b'epirubicin (32.0%).

Il-punti aħhari tal-effikaċja primarja kienet ir-rata ta' CR fil-fażi li tittardja, 25-120 siegħa wara l-bidu tal-għoti tal-kimoterapija.

Sommarju tar-riżultati ewlenin minn dan l-istudju qed jintwera fit-Tabella 5 hawn taħt.

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija b'anthracycline u cyclophosphamide li rrispondew skont il-grupp ta' kura u l-fażi – ċiklu 1

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0.5 mg N=725 % | valur p* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|----------|
| Punt aħhari primarju | | | |
| Rispons sħiħ Fażi li tittardja [†] | 76.9 | 69.5 | 0.001 |
| Punti aħharin sekondarji maġġuri | | | |
| Rispons sħiħ | | | |
| Fażi akuta [‡] | 88.4 | 85.0 | 0.047 |
| Fażi globali [§] | 74.3 | 66.6 | 0.001 |
| L-ebda emesi | | | |
| Fażi akuta | 90.9 | 87.3 | 0.025 |
| Fażi li tittardja | 81.8 | 75.6 | 0.004 |
| Fażi globali | 79.8 | 72.1 | <0.001 |
| L-ebda dardir sinifikanti | | | |
| Fażi akuta | 87.3 | 87.9 | N.S. |
| Fażi li tittardja | 76.9 | 71.3 | 0.014 |
| Fażi globali | 74.6 | 69.1 | 0.020 |

* valur-p mill-Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifikat skont l-età, klassi u reġjun.

[‡]Fażi akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

[†]Fażi li tittardja: 25 sa 120 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

[§]Globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kors ta' anthracycline u cyclophosphamide

Il-pazjenti komplew fl-estensjoni taċ-Ċiklu Multiplu għal sa 7 ċikli addizzjonali ta' kimoterapja. L-attività antiemetika ta' Akynzeo nżammet matul iċ-ċikli ripetuti għal dawk il-pazjenti li komplew f'kull wieħed miċ-ċikli multipli.

L-impatt tad-dardir u rimettar fuq il-hajja ta' kuljum tal-pazjenti ġie evalwat bl-użu tal-Functional Living Index–Emesis (FLIE). Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr l-ebda impatt Globali fuq il-hajja ta' kuljum kien 6.3% oġhla (valur p = 0.005) fil-grupp ta' Akynzeo (78.5%) milli fil-grupp ta' palonosetron (72.1%).

Studju dwar is-sigurtà ta' ċikli multipli f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kimoterapja Emetoġenika b'Mod Qawwi jew Kimoterapja Moderatament Emetoġenika

Fi studju separat, total ta' 413-il pazjent li kien qed ikollhom ċikli inizjali u ripetuti ta' kimoterapja (li jinkludu korsijiet ta' carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, u doxorubicin), intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Akynzeo (n=309) jew aprepitant u palonosetron (n=104). Is-sigurtà u l-effikaċja nżammu matul iċ-ċikli kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b' Akynzeo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u li jseħh wara ċertu żmien, assoċjati ma' kimoterapja kontra l-kanċer emetoġenika ħafna (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Netupitant

Dejta dwar il-bijodisponibilità assoluta ta' netupitant mhijiex disponibbli fil-bnedmin; ibbażat fuq dejta minn żewġ studji dwar netupitant ġol-vini, il-bijodisponibilità fil-bnedmin hi stmata li hi ta' aktar minn 60%.

Fi studji dwar doża orali waħda, netupitant seta' jitkejjel fil-plażma bejn 15-il minuta u 3 sigħat wara d-dożaġġ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma segwew proċess ta' assorbiment tal-ewwel ordni u laħqu s- C_{max} f'madwar 5 sigħat. Kien hemm żieda supraproporzjonali fil-parametri tas- C_{max} u l-AUC għal doži minn 10 mg sa 300 mg.

Fi 82 individwu b'saħħithom li nġhataw doża waħda orali ta' netupitant 300 mg, il-konċentrazzjoni massima ta' netupitant fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 486 ± 268 ng/mL (medja \pm SD) u l-medjan tal-ħin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien ta' 5.25 sigħat, l-AUC kien ta' 15032 ± 6858 h.ng/mL.

F'analizi miġbura, in-nisa kellhom esponiment oġhla għal netupitant meta mqabbla mal-irġiel; kien hemm żieda ta' 1.31-darbiet fis- C_{max} , żieda ta' 1.02 darbiet għall-AUC u żieda ta' 1.36 darbiet fil-half-life.

L-AUC_{0-∞} u s- C_{max} ta' netupitant żdiedu b' 1.1 darbiet u 1.2 darbiet, rispettivament, wara ikla b'ammont għoli ta' xaħam.

Fosnetupitant

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' Akynzeo, li nġhataw bhala infużjoni ta' 30 minuta f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti bil-kanċer, fosnetupitant kiseb C_{max} fit-tmiem tal-infużjoni b'half-life terminali apparenti li kienet ta' inqas minn siegħa. Fi żmien 30 minuta mit-tlestija tal-infużjoni, il-konċentrazzjoni ta' fosnetupitant naqset għal inqas minn 1% tas- C_{max} . Il-parametri farmakokinetiċi ta' netupitant u palonosetron kienu simili għal dawk osservati wara Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin.

Tabella 6: Parametri PK (medja u CV%) Wara l-Ghoti ta' Doża Waħda ta' Akynzeo Konċentrat għal Soluzzjoni għall-Infużjoni f'Voluntiera b'Saħħithom (Hvs) u Pazjenti bil-Kanċer

| | | Fosnetupitant | Netupitant | Palonosetron² |
|-------------------|----------|----------------------|-------------------|---------------------------------|
| C_{max} (ng/mL) | HVs | 6431 (14) | 841 (21) | 2.1 (61) |
| | Pazjenti | 3478 (45) | 590 (28) | 0.8 (35) |

| | | | | |
|------------------|----------|------------------|-----------------|---------------|
| t_{\max}^1 (h) | HVs | 0.5 (0.25 – 0.5) | 0.5 (0.5 – 0.4) | 0.55 |
| | Pazjenti | 0.5 (0.5 – 0.6) | 0.6 (0.5 – 4) | 0.6 (0.5 – 6) |
| AUC (ng*h/mL) | HVs | 2938 (12) | 13854 (21) | 35 (33) |
| | Pazjenti | 1401 (46) | 15588 (32) | 36 (30) |
| $t_{1/2}$ (h) | HVs | 0.96 (57) | 36.1 (19) | 43 (32) |
| | Pazjenti | 0.75 (54) | 144 (50) | 58 (47) |

¹ medjan (min-max); ² bolus IV fil-HVs

Is- C_{\max} u l-AUC ta' Fosnetupitant kienu aktar baxxi fil-pazjenti milli fl-individwi b'saħħithom, għalkemm l-esponimenti sistemici għal netupitant kienu komparabbli.

F'individwi b'saħħithom, kien hemm żieda proporzjonali għad-doża fl-esponiment sistemiku ta' fosnetupitant biż-żieda fid-doża ta' fosnetupitant minn 17.6 għal 353 mg.

Palonosetron

Wara l-għoti mill-halq, palonosetron jiġi assorbit tajjeb bil-bijodisponibilità assoluta tiegħu li tilhaq 97%. Wara l-għoti ta' doži waħidhom bl-użu ta' soluzzjoni buffered, il-medja tal-koncentrazzjonijiet massimi ta' palonosetron (C_{\max}) u l-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-ħin ($AUC_{0-\infty}$) kienu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 3.0 sa 80 mcg/kg f'individwi b'saħħithom. F'36 raġel u mara rġiel u nisa b'saħħithom li ngħataw doża waħda orali ta' 0.5 mg palonosetron, il-konċentrazzjoni massima ta' palonosetron fil-plażma (C_{\max}) kienet ta' 0.81 ± 1.66 ng/mL (medja \pm SD) u l-ħin sal-konċentrazzjoni massima (T_{\max}) kien ta' 5.1 ± 1.7 sigħat. F'individwi nisa (n=18), il-medja tal-AUC kienet 35% oghla u l-medja tas- C_{\max} kienet 26% oghla milli f'individwi rġiel (n=18). Fi 12-il pazjent bil-kanċer li ngħataw doża waħda orali ta' palonosetron 0.5 mg siegħa qabel il-kimoterapija, is- C_{\max} kien ta' 0.93 ± 0.34 ng/mL u t- T_{\max} kien ta' 5.1 ± 5.9 sigħat. L-AUC kienet 30% oghla f'pazjenti bil-kanċer milli f'individwi b'saħħithom. Ikla b'ammont għoli ta' xaham ma affettwax is- C_{\max} u l-AUC ta' palonosetron orali.

Distribuzzjoni

Netupitant

Wara l-għoti ta' doża orali waħda ta' 300 mg f'pazjenti bil-kanċer, id-dispożizzjoni ta' netupitant kienet ikkaratterizzata minn mudell b'żewġ kompartimenti bi tneħħija sistemika medjana stmata ta' 20.5 L/siegħa u volum ta' distribuzzjoni kbir fil-kompartiment ċentrali (486 L). It-twaħħil mal-proteina tal-plażma umana ta' netupitant u ż-żewġ metaboliti maġġuri tiegħu M1 u M3 hu ta' > 99% f'konċentrazzjonijiet li jvarjaw minn 10 sa 1500 ng/mL. It-tielet metabolit maġġuri, M2, jeħel f'ammont ta' > 97% mal-proteini tal-plażma.

Fosnetupitant

Il-medja \pm SD tal-volum tad-distribuzzjoni (V_z) ta' fosnetupitant fl-individwi b'saħħithom u fil-pazjenti kienet 124 ± 76 L u 296 ± 535 L, rispettivament. It-twaħħil mal-proteina tal-plażma umana ta' fosnetupitant kien ta' 92% f'mikromolar wieħed u 95% f'10 mikromolari. Il-porzjon hieles kien fil-medda ta' bejn 5 u 8%.

Palonosetron

Palonosetron għandu volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 8.3 ± 2.5 L/kg. Madwar 62% ta' palonosetron jeħel mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Netupitant

Tliet metaboliti ġew osservati fil-plażma umana f'doži orali ta' netupitant ta' 30 mg u oghla (id-derivattiv ta' desmethyl, M1; id-derivattiv ta' N-oxide, M2; id-derivattiv ta' OH-methyl, M3). Studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu, issuġġerew li CYP3A4 u, fi grad inqas, CYP2D6 and CYP2C9, huma involuti fil-metaboliżmu ta' netupitant. Wara l-għoti ta' doża waħda orali ta' 300 mg ta' netupitant, il-medja tal-proporzjonijiet ta' netupitant fil-plażma/radjuattività fil-plażma, varjat minn 0.13 sa 0.49 fuq

perjodu ta' 96 siegħa wara d-doża. Il-proporzjonijiet kienu jiddependu fuq iż-żmien, bil-valuri li jonqsu gradwalment 24 siegħa wara d-doża, li jindika li netupitant kien qed jiġi metabolizzat malajr. Il-medja tas- C_{max} kienet ta' madwar 11%, 47% u 16% ta' dik tal-kompost ġenitur għal M1, M2 u M3 rispettivament; M2 kellu l-inqas AUC meta mqabbel mal-kompost ġenitur (14%) filwaqt li l-AUC ta' M1 u M3 kienet ta' madwar 29% and 33% ta' dik tal-kompost ġenitur, rispettivament. Intwera li l-metaboliti M1, M2 u M3 kienu kollha farmakoloġikament attivi f' mudell farmakodinamiku tal-animali, fejn M3 kien l-iktar qawwi u M2 l-inqas attiv.

Fosnetupitant

Fosnetupitant jinbidel malajr *in vivo* għal netupitant permezz tal-idrolisi metabolika. F'pazjenti li kienu qed jirċievu Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vini, l-esponiment ta' netupitant kien 17-il darba l-esponiment ta' fosnetupitant, kif stabbilit mil-proporzjon tal-AUC tagħhom. Il-metaboliti M1, M2 u M3 ta' netupitant kienu ġġenerati malajr min-netupitant merħi. Fil-pazjenti, l-esponimenti tal-metaboliti M1, M2 u M3 kienu 32%, 21% u 28% tal-esponiment ta' netupitant, kif stabbilit mil-proporzjon tal-AUC tagħhom. It- t_{max} medjan ta' M1, M2, u M3 kien ta' 12, 2 u 12-il siegħa, rispettivament.

Palonosetron

Palonosetron jitneħħa minn rotot multipli b' madwar 50% li jiġi metabolizzat biex jiffirma żewġ metaboliti primarji: N-oxide-palonosetron u 6-Hydroxy-palonosetron. Kull wiehed minn dawn il-metaboliti għandu inqas minn 1% tal-attività tal-antagonist ta' riċettur 5-HT₃ ta' palonosetron. Studji dwar il-metabolizmu *in vitro* wrew li CYP2D6 u, fi grad inqas, l-isoenzimi ta' CYP3A4 u CYP1A2, huma involuti fil-metabolizmu ta' palonosetron. Madankollu, il-parametri farmakokinetiċi kliniċi mhumiex differenti b' mod sinifikanti bejn metabolizzaturi batuti u estensivi tas-substrati ta' CYP2D6.

Eliminazzjoni

Netupitant

Wara l-għoti ta' doża waħda ta' Akynzeo, netupitant jiġi eliminat mill-ġisem b' mod multiesponenzjali, b' half-life tal-eliminazzjoni medja apparenti ta' 88 siegħa f' pazjenti bil-kanċer. It-tneħħija mill-kliewi mhijiex rotta ta' eliminazzjoni sinifikanti għal entitajiet relatati ma' netupitant. Il-frazzjoni medja ta' doża orali ta' netupitant imneħħi mhux mibdul fl-awrina hi ta' inqas minn 1%; total ta' 3.95% u 70.7% tad-doża radjuattiva giet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Madwar nofs ir-radjuattività li nġhatat mill-halq bħala [14C] netupitant, giet irkuprata mill-awrina u l-ippurgar fi żmien 120 siegħa wara d-dożaġġ. It-tneħħija miż-żewġ rotot giet stmata li tkun kompluta sa Jum 29-30 wara d-doża.

Fosnetupitant

Wara l-għoti ġol-vini ta' Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, il-konċentrazzjonijiet ta' fosnetupitant fil-plażma naqsu skont il-profil biesponenzjali. 30 minuta wara t-tmiem tal-infużjoni, il-konċentrazzjoni medja ta' fosnetupitant fil-plażma kienet ta' inqas minn 1% tas- C_{max} .

Palonosetron

Wara l-għoti ta' doża waħda orali ta' 0.75 mg ta' [14C]-palonosetron lil sitt individwi b' saħħithom, 85% sa 93% tar-radjuattività totali tneħħiet fl-awrina, u 5% sa 8% tneħħiet fl-ippurgar. L-ammont mhux mibdul ta' palonosetron li tneħħa fl-awrina jirrappreżenta madwar 40% tad-doża mogħtija. F'individwi b' saħħithom li nġhataw kapsuli ta' palonosetron ta' 0.5 mg, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' palonosetron kienet ta' 37 ± 12 siegħa (medja \pm SD), u f' pazjenti bil-kanċer, it- $t_{1/2}$ kienet ta' 48 ± 19 -il siegħa. Wara doži waħidhom ta' madwar 0.75 mg ta' palonosetron ġol-vini, it-tneħħija totali mill-ġisem ta' palonosetron f'individwi b' saħħithom kienet ta' 160 ± 35 mL/h/kg (medja \pm SD) u t-tneħħija mill-kliewi kienet ta' 66.5 ± 18.2 mL/h/kg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Netupitant

Il-konċentrazzjonijiet massimi u l-esponiment totali ta' netupitant żdiedu f'individwi b'indeboliment hafif (n=8), moderat (n=8), u sever (n=2) tal-fwied meta pparagunat ma' individwi f'saħħithom mqabbla, għalkemm kien hemm varjabbiltà individwali notevoli kemm f'individwi b'indeboliment tal-fwied kif ukoll f'individwi b'saħħithom. L-esponiment għal netupitant (C_{max} , AUC_{0-t} u $AUC_{0-\infty}$) meta pparagunat ma' individwi f'saħħithom mqabbla, kien ta' 11%, 28% u 19% oghla f'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied, u 70%, 88% u 143% oghla f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied, rispettivament. Għaldaqstant, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-fwied. Teżisti dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child Pugh ta' ≥ 9).

Palonosetron

L-indeboliment tal-fwied ma jaffettwax b'mod sinifikanti t-tneħħija totali ta' palonosetron mill-ġisem meta mqabbla ma' dik ta' individwi b'saħħithom. Filwaqt li l-half-life tal-eliminazzjoni terminali u l-medja tal-esponiment sistemiku ta' palonosetron jidiedu f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied, dan ma jgħustifikax tnaqqis fid-doża.

Indeboliment tal-kliewi

Netupitant

Ma saru l-ebda studji speċifiċi biex jevalwaw netupitant f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fil-prova ADME, inqas minn 5% tal-materjal kollu relatat ma' netupitant tneħħa fl-awrina, u inqas minn 1% tad-doża ta' netupitant giet eliminata mhux mibdula fl-awrina, u għalhekk, kwalunkwe akkumulazzjoni ta' netupitant jew metaboliti wara doża waħda se tkun negligibbli. Barra minn hekk, studju dwar il-PK tal-popolazzjoni ma wera l-ebda korrelazzjoni bejn il-parametri PK ta' netupitant u markaturi ta' disfunzjoni tal-kliewi.

Palonosetron

Indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-parametri PK ta' palonosetron. Esponiment sistemiku totali għal palonosetron ġol-vini żdied b'madwar 28% f'pazjenti b'indeboliment sever meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Fi studju dwar il-PK tal-popolazzjoni, pazjenti bi tneħħija mnaqqsa tal-kreatinina (CL_{CR}), kellhom ukoll tneħħija mnaqqsa ta' palonosetron, iżda dan it-tnaqqis mhux se jirriżulta f'bidla sinifikanti fl-esponiment għal palonosetron.

Għalhekk, Akynzeo jista' jingħata mingħajr aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

La netupitant u lanqas palonosetron ma ġew evalwati f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Palonosetron

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Studji mhux kliniċi jindikaw li palonosetron, f'konċentrazzjonijiet qawwija hafna biss, jista' jimblokka l-kanali tal-joni involuti fid-depolarizzazzjoni u fir-repolarizzazzjoni ventrikulari u jtawwal kemm iddum l-azzjoni potenzjali. Id-diġenerazzjoni tal-epitelju seminiferuż giet assoċjata ma' palonosetron wara studju fuq il-firien li dam xahar dwar it-tossicità minn doži orali ripetuti. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fir-rigward tat-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hłas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Hemm informazzjoni limitata biss disponibbli mill-istudji fuq l-annimali dwar it-trasferiment mill-plaċenta (ara sezzjoni 4.6). Palonosetron mhuwiex mutageniku. Doži qawwija ta' palonosetron (kull doża li tikkawża mill-inqas 15-il darba l-esponiment terapewtiku fil-bnedmin) li ngħatat kuljum għal sentejn,

ikkawżaw zieda fir-rata ta' tumuri tal-fwied, neoplażmi endokrinali (fit-tirojde, fil-pitwitarja, fil-pankreas, fil-medulla adrenali) u tumuri tal-ġilda fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden. Il-mekkanizmi sottostanti mhumiex mifhuma kompletament, iżda minhabba d-dożi qawwija li ntużaw u billi l-prodott mediċinali hu intenzjonat għal applikazzjoni waħda fil-bnedmin, dawn ir-riżultati mhumiex ikkunsidrati li huma rilevanti għall-użu kliniku.

Netupitant u meta jingħata flimkien ma' palonosetron

Fi studji li mhumiex kliniċi bbażati fuq sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn dozi waħidhom u dozi ripetuti, l-effetti deheru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Fosfolipidosi (makrofaġi bir-rahwa) ġiet osservata bl-għoti ta' netupitant wara l-għoti ripetuti fil-firien u l-klieb. L-effetti kienu reversibbli jew parzjalment reversibbli wara l-perjodu tal-irkuprar. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Studji mhux kliniċi jindikaw li netupitant u l-metaboliti tiegħu u l-kombinazzjoni ma' palonosetron f'konċentrazzjonijiet qawwija ħafna biss, jistgħu jimblukaw il-kanali tal-joni involuti fid-depolarizzazzjoni u fir-repolarizzazzjoni ventrikulari u jtawwal kemm iddum l-azzjoni potenzjali. Studji dwar l-effetti ta' netupitant fuq ir-riproduzzjoni fl-animali, ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-fertilità, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Żieda fl-inkidenza ta' anormalitajiet pożizzjonali tal-fetu ta' dirgħajn u riġlejn, stjernebrae mwahħlin ma' xulxin u agenesi tal-lobu aċċessorju tal-pulmun, ġew osservati wara l-għoti kuljum ta' netupitant fil-fniek f'doża ta' 10 mg/kg/jum u oghla matul il-perjodu ta' organoġenesi. Fi studju pilota dwar is-sejbien tal-medda tad-doża li sar fuq il-fniek, cleft palate, mikroftalmija u afakija ġew osservati f'erba' feti minn boton wiehed ta' frieh fil-grupp li ngħata 30 mg/kg/jum. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati fil-bnedmin mhijiex magħrufa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji fuq l-animali b'netupitant fir-rigward tat-trasferiment plaċentali u t-treddigh. Netupitant mhuwiex mutageniku.

Fosnetupitant

L-għoti ta' kujlum ta' fosnetupitant ġol-vini fil-firien (fi 3 darbiet aktar l-AUC ta' netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija) waqt il-perjodu tal-organogenezi pproduċa dewmien fl-ossifikazzjoni tal-pubis. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu bl-għoti ta' kujlum sa 13 mg/kg ta' fosnetupitant fil-firien, (darbtejn l-AUC fil-bniedem għal netupitant fid-doża rakkomandata li għandha tingħata darba ma' kull ċiklu ta' kimoterapija). Minhabba l-esponiment sistemiku limitat għal fosnetupitant fil-firien tqal, mhuwiex possibbli li jiġi pprovdut paragun ibbażat fuq l-AUC tal-esponiment ta' fosnetupitant fil-firien u l-bnedmin. Ġiet osservata zieda fl-assorbiment mill-ġdid b'għoti ġol-vini ta' kujlum ta' fosnetupitant ta' 6 mg/kg/kuljum u oghla fil-fniek (9 darbiet l-AUC fil-bniedem għal fosnetupitant u 0.4 darbiet l-AUC fil-bniedem għal netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija) waqt il-perjodu ta' organoġenesi. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fniek f'doża ta' 3 mg/kg/jum (5.4 darbiet l-AUC fil-bniedem għal fosnetupitant u 0.4 darbiet l-AUC fil-bniedem ta' netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija). L-għoti ġol-vini ta' kujlum ta' 39 mg/kg ta' fosnetupitant fil-firien (3 darbiet l-AUC għal netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija) waqt l-organogenezi mit-treddigh iproduċa piż anqas fil-frieh mat-twelid sal-maturazzjoni, u dewmien fl-iżvilupp fiżiku (stakkament tal-parti ta' barra tal-widna, ftuħ tal-għajnejn, u separazzjoni tal-prepuzju). Dawn l-effetti kienu assoċjati wkoll ma' tossiċità materna (tnaqqis fiż-żieda tal-piż, tnaqqis fil-konsum tal-ikel). Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-frieh jew firien nisa f'doża ta' 13 mg/kg/jum ta' (darbtejn l-AUC fil-bniedem għal netupitant fid-doża waħda rakkomandata li għandha tingħata ma' kull ċiklu ta' kimoterapija).

Għoti flimkien ta' fosnetupitant-palonosetron

L-għoti ġol-vini u ġol-arterji fil-fniek: bħala sinjali kliniċi, ġiet osservata eritema ħafifa ħafna għal ħafifa. Ma ġew osservati l-ebda bidliet fl-eżami mikroskopiku.

L-ghoti hdejn il-vina (rotta klinika mhux intenzjonata/applikazzjoni hażina) fil-fniek: bhala sinjali kliniċi ġew osservati eritema hafifa hafna għal hafifa u edema hafifa hafna. Fl-eżami mikroskopiku, ġew irrappurtati infjammazzjoni kronika (minn hafifa għal moderata), iperplasija epideramli (minn hafifa hafna għal hafifa) tad-dermis.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula iebsa:

Mannitol
Disodium edetate (E386)
Sodium hydroxide (E524) (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (E507) (1M għal aġġustament tal-pH)
Ilma

6.2 Inkompatibbiltajiet

Akynzeo konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni mhux kompatibbli ma' kwalunkwe soluzzjoni li fiha cations divalenti (eż. Ca^{2+} , Mg^{2+}), inklużi s-soluzzjonijiet Hartman's u Lactated ta' Ringer.

Akynzeo konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandhiex tiġi infuża fl-istess hin jew tithallat ma' sustanzi, addittivi jew prodotti mediċinali oħra li jingħataw ġol-vini, sakemm ma ġiex muri li dawn huma kompatibbli. Jekk tintuża l-istess linja ġol-vini biex tingħata l-infużjoni sekwenzjali ta' diversi prodotti mediċinali, il-linja għandha tiġi mlaħhalha qabel u wara l-infużjoni ta' Akynzeo b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ahżen is-soluzzjoni dilwita taht temperatura ta' 25°C.

L-istabbiltà kimika, fiżika u mikrobijoloġika waqt l-użu wara d-dilwizzjoni ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen taht temperatura ta' 25°C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħġieg b' doża waħda ta' 20 mL b'tappijiet tal-lastku ta' 20 mm u għotjien ta' 20 mm tal-aluminju b' sigill.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Akynzeo jrid jiġi dilwit qabel ma jingħata.

Preparazzjoni ta' Akynzeo

| | |
|--------|---|
| Pass 1 | Ipprepara b'mod asettiku kunjett jew borża tal-infużjoni mimlija b'injezzjoni ta' 30 mL ta' 5% glucose, jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. |
| Pass 2 | Igħbed b'mod asettiku l-volum kollu ta' konċentrat mill-kunjett ta' AKYNZEO u ttrasferih fil-kunjett jew il-borża tal-infużjoni li jkun fihom injezzjoni ta' 30 mL ta 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tikseb volum totali ta' 50 mL. |
| Pass 3 | Qabel ma jingħata, eżamina s-soluzzjoni dilwita finali għal frak u tibdil fil-kulur. Armi l-kunjett jew il-borża jekk jiġu osservati l-frac u/jew tibdil fil-kulur. |

Akynzeo m'għandux jiġi dilwit jew imhallat ma' soluzzjonijiet li għalihom ma kinitx stabbilita l-kompatibilità kimika u fiżika (ara sezzjoni 6.2).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Mejju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Jannar 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin
netupitant / palonosetron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 300 milligramma ta' netupitant u 0.5 milligramma ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sucrose u sorbitol (E420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

1 kapsula iebsa
4x1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/001 1 kapsula iebša
EU/1/15/1001/002 4x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

akynzeo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin
netupitant/palonosetron

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 235 mg/.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fosnetupitant/palonosetron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 235 mg ta' fosnetupitant (bħala chloride hydrochloride), li jikkorrispondi għal 197.5 mg ta' netupitant u 0.25 mg ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fiha 4.7 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 3.95 mg ta' netupitant, u 0.005 mg ta' palonosetron.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol, disodium edetate, sodium hydroxide u hydrochloric acid.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni: 24 siegħa taħt temperatura ta' 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 235 mg/0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fosnetupitant/palonosetron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 235 mg ta' fosnetupitant (bħala chloride hydrochloride), li jikkorrispondi għal 197.5 mg ta' netupitant u 0.25 mg ta' palonosetron (bħala hydrochloride).

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fiha 4.7 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 3.95 mg ta' netupitant, u 0.005 mg ta' palonosetron.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol, disodium edetate, sodium hydroxide u hydrochloric acid.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni: 24 siegħa taħt temperatura ta' 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
fosnetupitant/palonosetron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL fih 235 mg ta' fosnetupitant (bħala chloride hydrochloride), li jikkorrispondi għal 197.5 mg ta' netupitant u 0.25 mg ta' palonosetron (bħala hydrochloride).
Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni fih 11.75 mg ta' fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 9.87 mg ta' netupitant, u 0.0125 mg ta' palonosetron.

Wara d-dilwizzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fiha 4.7 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 3.95 mg ta' netupitant, u 0.005 mg ta' palonosetron.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol, disodium edetate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen taħt temperatura ta' 25°C. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Wara d-dilwizzjoni: 24 siegħa taħt temperatura ta' 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
fosnetupitan
t/palonosetron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL fih 235 mg ta' fosnetupitant (bħala chloride hydrochloride), li jikkorrispondi għal 197.5 mg ta' netupitant u 0.25 mg ta' palonosetron (bħala hydrochloride).
Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni fih 11.75 mg ta' fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 9.87 mg ta' netupitant, u 0.0125 mg ta' palonosetron.

Wara d-dilwizzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fiha 4.7 mg fosnetupitant, li jikkorrispondi għal 3.95 mg ta' netupitant, u 0.005 mg ta' palonosetron.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol, disodium edetate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen taħt temperatura ta' 25°C. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Wara d-dilwizzjoni: 24 siegħa taħt temperatura ta' 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1001/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Akynzeo 300 mg/0.5 mg kapsuli ibsin netupitant/palonosetron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Akynzeo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Akynzeo
3. Kif għandek tiehu Akynzeo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Akynzeo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Akynzeo u għalxiex jintuża

X'inhu Akynzeo

Akynzeo fiha żewġ mediċini ('sustanzi attivi') li jisimhom:

- netupitant
- palonosetron.

Għalxiex jintuża Akynzeo

Akynzeo jintuża biex jgħin ħalli jipprevjeni persuni adulti b'kanċer milli jhossuhom imdardrin (nawseja) jew li jirremettu waqt li jkunu qed jirċievu kura kontra l-kanċer imsejha 'kimoterapija'.

Kif jaħdem Akynzeo

Mediċini tal-kimoterapija jistgħu jikkawża lill-gisem li jerħi sustanzi msejha serotonin u sustanza P. Dawn jistimulaw iċ-ċentru tar-rimettar fil-moħħ, li jgħielgħek tħossok imdardar jew li tirremetti. Il-mediċini f'Akynzeo jehlu mar-riċetturi fis-sistema nervuża li permezz tagħha serotonin u sustanza P jaħdmu: netupitant (antagonist tar-riċetturi NK₁) jimblokka r-riċetturi għal sustanza P, u palonosetron (antagonist tar-riċetturi 5-HT₃) jimblokka ċerti riċetturi għal serotonin. Billi jimblukkaw l-azzjonijiet ta' sustanza P u serotonin b'dan il-mod, il-mediċini jgħinu jipprevjenu l-istimulazzjoni taċ-ċentru tar-rimettar u d-dardir li jirriżulta.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Akynzeo

Tiħux Akynzeo jekk:

- inti allergiku għal netupitant jew palonosetron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.
- inti tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Akynzeo jekk:

- għandek problemi tal-fwied
- għandek imblokk fl-imsaren tiegħek, jew kellek stitikezza fil-passat
- inti jew wieħed mill-qraba tiegħek qatt kellu problema tal-qalb imsejha ‘titwil tal-intervall tal-QT’
- jekk għandek kwalunkwe problemi oħrajn tal-qalb
- qalulek li għandek żbilanċ ta’ minerali fid-demem tiegħek, bħal potassium u magnesium, li ma giex ikkoregūt.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Akynzeo.

Tfal u adolexxenti

Akynzeo m’għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti taħt l-età ta’ 18-il sena.

Mediċini oħra u Akynzeo

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

B’mod partikulari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini għad-depressjoni jew ansjetà msejha SSRIs (inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonin) - bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram jew escitalopram
- mediċini għad-depressjoni jew ansjetà msejha SNRIs (inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ noradrenaline) - bħal venlafaxine jew duloxetine.

Għid ukoll lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin, għax it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jibdillek id-doza ta’ dawn il-mediċini oħrajn:

- mediċini li jistgħu jikkawżaw taħbit mhux normali tal-qalb bħal amiodarone, nicardipine, quinidine, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine jew domperidone
- mediċini b’firxa terapewtika dejqa li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4, bħal cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl jew quinidine
- xi mediċini tal-kimoterapija - bħal docetaxel jew etoposide
- erythromycin - biex jikkura infezzjonijiet batterjali
- midazolam - sedattiv li jintuża biex jikkura l-ansjetà
- dexamethasone - jista’ jintuża biex jikkurak biex ma tħossokx imdardar u ma tirremettix
- ketoconazole - biex tikkura s-sindrome ta’ Cushing
- rifampicin - biex jikkura t-tuberkulozi (TB) u infezzjonijiet oħrajn.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Akynzeo.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tiħux Akynzeo jekk inti tqila jew jekk inti mara li jista’ jkollok it-tfal u m’intix tuża kontraċettivi.

Treddax jekk qed tkun tieħu Akynzeo. Dan hu għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok stordut jew għajjen wara li tiehu Akynzeo. Jekk dan jgħri, issuqx u tużax għodda jew magni.

Akynzeo fih sucrose, sorbitol (E420), sodium u jista' jkun fih traċċi ta' sojja

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih 7 mg sorbitol (E420) f'kull kapsula iebsa.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Jista' jkun fih traċċi ta' lecithin - li tiġi mis-sojja. Jekk int allergiku għall-karawett jew sojja, tużax dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Akynzeo

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija ta' kapsula waħda (kull kapsula fiha 300 mg ta' netupitant u 0.5 mg ta' palonosetron).
- Hfu l-kapsula madwar siegħa qabel tibda ċ-ċiklu tal-kimoterapija tiegħek.
- Tista' tiehu Akynzeo mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Akynzeo jittiehed qabel il-kimoterapija biex jipprevjeni dardir u sintomi ta' dardir milli jiżviluppaw. Tihux Akynzeo fil-jiem wara li tkun irċivejt il-kimoterapija - ħlief jekk ma tkunx se tirċievi ċiklu ieħor ta' kimoterapija.

Jekk tiehu Akynzeo aktar milli suppost

Id-doża normali hi ta' 1 kapsula. Jekk taħseb li jista' jkun li tkun ħadt iktar milli suppost, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. Is-sintomi ta' doża eċessiva jistgħu jinkludu wġiġh ta' ras, sturdament, stitikezza, ansjetà, palpitazzjonijiet, burdata ewforika u wġiġh fir-riglejn.

Jekk tinsa tiehu Akynzeo

Jekk taħseb li nsejt tiehu d-doża tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tieqaf tiehu Akynzeo

Akynzeo jittiehed biex jgħinek tipprevjeni milli thossok imdardar u millki tirremetti meta tkun qed tirċievi l-kimoterapija. Jekk ma tixtieqx tiehu Akynzeo, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Jekk tiddeciedi li ma tihux Akynzeo (jew mediċina oħra simili), x'aktarx li l-kimoterapija tiegħek se gġiegħlek thossok imdardar u li tirremetti.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji

Għandek tiegħaf tiegħu Akynzeo u tgħid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekundarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urgenti:

Rari hafna: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna

- is-sinjali ta' reazzjoni allergika severa jinkludu horriqija, raxx tal-ġilda, ħakk, diffikultà biex tiegħu nifs jew tibra', ħalq, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuħin, u xi kultant tnaqqis fil-persjoni tad-demmm.

Effetti sekundarji oħrajn

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni: (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġħ ta' ras
- stitikezza
- tħossok għajjen.

Mhux komuni: (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- telf ta' xagħar
- nuqqas ta' enerġija (tħossok dgħajjef)
- nuqqas ta' aptit
- persjoni tad-demmm għolja
- raxx bil-ħakk, imtella' 'l fuq fuq il-ġilda (horriqija)
- problemi fil-muskoli tal-qalb tiegħek (kardjomijopatija)
- tħoss kollox idur bik (mejt), tħossok stordut jew ikollok problemi biex torqod (insomnja)
- problemi fl-istonku li jinkludu skonfort fl-istonku, tħossok minfuħ, dardir, uġiġħ, indigestjoni, sulluzzu, gass jew dijarea
- livelli għoljin ta' ċerti enzimi, li jinkludu alkaline phosphatase tad-demmm u transaminases tal-fwied (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- livelli għolja ta' kreatinina - li tkejjel il-funzjoni tal-kliwi (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- problemi fl-ECG (elettrokardjogramma) (imsejha 'titwil tal-intervall tal-QT u PR', 'disturb fil-konduzzjoni', 'takikardija' u 'imblokk atriuventrikulari tal-ewwel grad')
- livelli baxxi ta' 'newtrofili' - tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tiġġieled l-infezzjonijiet (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- livell għoljin ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)

Rari: (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna)

- uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi
- tħoss is-shana, ħmura fil-wiċċ jew partijiet oħra tal-ġilda (tħoss il-fwawar)
- raxx bil-ħakk fil-ġilda
- tħossok bi nġhas
- problemi biex torqod
- żarżir fil-widna
- rimettar
- persjoni tad-demmm baxxa
- uġiġħ fis-sider (mhux relatat mal-qalb)
- tmewwit, vista mċajpra
- kollass nervuż għal għarrieda, tibdil fil-burdata
- infezzjoni u infjammazzjoni fil-bużzieqa tal-awrina (ċistite)
- morliti
- konguntivite (tip ta' infjammazzjoni fl-għajnejn)
- livell baxx ta' potassium (li jidher fit-testijiet tad-demmm)
- tibdil (jew disturb) fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb
- disturb fil-valv tal-qalb (inkompetenza tal-valv mitrali)

- kisja tal-ilsien, diffikultà biex tibra', halq xott, tifwiq, toghma mhux normali wara t-tehid tal-medicina
- tnaqqis fil-fluss tad-demmm lejn il-muskolu tal-qalb (iskemija mijokardijaka)
- livelli għolja ta' creatine phosphokinase/creatine phosphokinase MB - li jindikaw tnaqqis f'daqqa tal-fluss tad-demmm lejn il-muskolu tal-qalb (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- livelli għolja ta' troponin - li jindikaw disfunzjoni fil-muskolu tal-qalb (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- livelli għoljin ta' bilirubina tal-pigment - li jindikaw disfunzjoni tal-fwied (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- livelli għolja ta' myoglobin - li jindikaw ħsara fil-muskoli (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- livelli għolja ta' urea fid-demmm - li jindikaw disfunzjoni tal-kliwi (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- ivell għoli ta' 'limfoċiti' - tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tgħinu lill-gisem jiggieled kontra l-mard (li jidher fit-testijiet tad-demmm)
- livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jidher fit-testijiet tad-demmm)
- problemi fl-ECG (elettrokardjogramma) (imsejha 'depressjoni tal-ST segment', 'ST-T segment anormali' 'imblokk tal-bundle branch tal-lemin/tax-xellug', u 'imblokk atrijsventrikulari tat-tieni grad').

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Akynzeo

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Akynzeo

- Is-sustanzi attivi huma palonosetron u netupitant. Kull kapsula iebsa fiha tliet pilloli (300 mg ta' netupitant), u kapsula waħda ratba (palonosetron hydrochloride, ekwivalenti għal 0.5 milligrammi ta' palonosetron).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose (E460), sucrose lauric acid esters, povidone K-30, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica, sodium stearyl fumarate, magnesium stearate, glycerol monocaprylocaproate (tip I), glycerol, polyglyceryl oleate, ilma ppurifikat, butylhydroxyanisole (E320), ġelatina, sorbitol (E420), 1,4 sorbitan, titanium dioxide (E171), shellac glaze (parzjalment esterifikat), yellow, red u black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520).

Din il-medicina fiha sucrose, sorbitol (E420), sodium u jista' jkun fiha s-sojja - ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher Akynzeo u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin huma opaki b'korp abjad u għatu lewn il-karamella b''HE1' stampat fuq il-korp. Daqs tal-pakkett li fih 1 kapsula f'folja tal-aluminju jew 4 x 1 kapsuli ibsin f'folji tal-aluminju perforati ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: +43-5-9-606-0

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb

Tel: +385 1 670 0750

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Akynzeo 235 mg/0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fosnetupitant/palonosetron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Akynzeo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Akynzeo
3. Kif jingħata Akynzeo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Akynzeo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Akynzeo u għalxiex jintuża

X'inhu Akynzeo

Akynzeo fiha żewġ medicini ('sustanzi attivi') li jisimhom:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Għalxiex jintuża Akynzeo

Akynzeo jintuża biex jgħin ħalli jipprevjeni persuni adulti b'kanċer milli jhossuhom imdardrin (nawseja) jew li jirremettu waqt li jkunu qed jirċievu kura kontra l-kanċer imsejha 'kimoterapija'.

Kif jahdem Akynzeo

Medicini tal-kimoterapija jistgħu jikkawża lill-ġisem li jerġi sustanzi msejha serotonin u sustanza P. Dawn jistimulaw iċ-ċentru tar-rimettar fil-moħħ, li jgħielgħek thossok imdardar jew li tirremetti. Il-medicini f' Akynzeo jeħlu mar-riċetturi fis-sistema nervuża li permezz tagħha serotonin u sustanza P jahdmu: fosnetupitant li jiġi kkonvertit f'netupitant (antagonist tar-riċetturi NK₁) f'ġismek jimblokka r-riċetturi għal sustanza P, u palonosetron (antagonist tar-riċetturi 5-HT₃) jimblokka ċerti riċetturi għal serotonin. Billi jimblukkaw l-azzjonijiet ta' sustanza P u serotonin b'dan il-mod, il-medicini jgħinu jipprevjenu l-istimulazzjoni taċ-ċentru tar-rimettar u d-dardir li jirriżulta.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Akynzeo

M'għandekx tingħata Akynzeo jekk:

- inti allergiku għal fosnetupitant, netupitant jew palonosetron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata din il-medicina.
- inti tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Akynzeo jekk:

- għandek problemi tal-fwied
- għandek imblokk fl-imsaren tiegħek jew kellek stitikezza fil-passat

- inti jew wiehed mill-qraba tiegħek qatt kellu problema tal-qalb imsejha ‘titwil tal-intervall tal-QT’
- jekk għandek kwalunkwe problemi oħrajn tal-qalb
- qalulek li għandek żbilanċ ta’ minerali fid-demem tiegħek, bħal potassium u magnesium, li ma ġiex ikkoreġut.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Akynzeo.

Tfal u adolexxenti

Akynzeo m’għandux jingħata lill-tfal u adolexxenti taht l-età ta’ 18-il sena.

Mediċini oħra u Akynzeo

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

B’mod partikulari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini għad-depressjoni jew ansjetà msejha SSRIs (inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonin) - bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram jew escitalopram
- mediċini għad-depressjoni jew ansjetà msejha SNRIs (inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ noradrenaline) - bħal venlafaxine jew duloxetine.

Għid ukoll lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin, għax it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jibdillek id-doża ta’ dawn il-mediċini oħrajn:

- mediċini li jistgħu jikkawżaw taħbit mhux normali tal-qalb bħal amiodarone, nicardipine, quinidine, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine jew domperidone
- mediċini b’firxa terapewtika dejqa li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4, bħal cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl jew quinidine
- xi mediċini tal-kimoterapija - bħal docetaxel jew etoposide
- erythromycin - biex jikkura infezzjonijiet batterjali
- midazolam - sedattiv li jintuża biex jikkura l-ansjetà
- dexamethasone - jista’ jintuża biex jikkurak biex ma tħossokx imdardar u ma tirremettix
- ketoconazole - biex tikkura s-sindrome ta’ Cushing
- rifampicin - biex jikkura t-tuberkulożi (TB) u infezzjonijiet oħrajn.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Akynzeo.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.

M’għandekx tingħata Akynzeo jekk inti tqila jew jekk inti mara li jista’ jkollok it-tfal u m’intix tuża kontraċettivi.

Treddax jekk qed tkun qed tingħata Akynzeo. Dan hu għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tghaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Tista’ tħossok stordut jew għajjen wara li tingħata Akynzeo. Jekk dan jiġri, issuqx u tużax għodda jew magni.

Akynzeo fih sodium

Din il-medicina fiha 24.8 mg sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tal-ikel/tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.24% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata ta' sodium fid-dieta għal adult.

Jekk rikostitwita u dilwita b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, is-soluzzjoni finali jkun fiha madwar 202 mg ta' sodium f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 10.1% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata ta' sodium fid-dieta għal adult.

3. Kif jingħata Akynzeo

Id-doża rakkomandata ta' Akynzeo hi ta' kunjett wieħed (kull kunjett fih 235 mg ta' fosnetupitant u 0.25 mg ta' palonosetron) f' Jum 1 tal-kimoterapija tiegħek

- It-trab hu rikostwit u dilwit qabel l-użu.
- Akynzeo jingħata lilek minn tabib jew infermiera.
- Akynzeo jingħata bħala dripp fil-vini (infużjoni fil-vini) madwar 30 minuta qabel ma tibda t-trattament tal-kimoterapija tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jistaqsik biex tieħu medicini oħrajn inkluż kortikosteroidi (bħal dexamethasone) biex jgħinek tipprevjeni milli thossok imdardar u milli tirremetti. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tieqaf tingħata Akynzeo

Akynzeo jingħata biex jgħinek tipprevjeni milli thossok imdardar u millki tirremetti meta tkun qed tirċievi l-kimoterapija. Jekk ma tixtieqx tingħata Akynzeo, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Jekk tiddeċiedi li ma tingħatax Akynzeo (jew medicina oħra simili), x'aktarx li l-kimoterapija tiegħek se gġiegħlek thossok imdardar u li tirremetti.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għandek tieqaf tingħata Akynzeo u tgħid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li gġejjin – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urgenti:

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 000 persuna)

- reazzjoni allergika severa – is-sinjali jinkludu horriqija, raxx tal-gilda, ħakk, diffikultà biex tieħu nifs jew tibra', ħalq, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuħin, u xi kultant tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm.

Effetti sekondarji oħrajn

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li gġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ugiħ ta' ras
- stitikezza
- thossok għajjen.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- telf ta' xagħar
- nuqqas ta' enerġija (thossok dghajjef)
- nuqqas ta' aptit
- pressjoni tad-demem għolja
- raxx bil-ħakk, imtella' 'l fuq fuq il-ġilda (horriqija)
- problemi fil-muskoli tal-qalb tiegħek (kardjomijopatija)
- thoss kollox idur bik (mejt), thossok stordut jew ikollok problemi biex torqod (insomnja)
- problemi fl-istonku li jinkludu skonfort fl-istonku, thossok minfuħ, dardir, uġiġħ, indigestjoni, sulluzzu, gass jew dijarea
- livelli għoljin ta' ċerti enzimi, li jinkludu alkaline phosphatase tad-demem u transaminases tal-fwied (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' kreatinina - li tkejjel il-funzjoni tal-kliewi (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- problemi fl-ECG (elettrokardjogramma) (imsejha 'titwil tal-intervall tal-QT u PR', 'disturb fil-konduzzjoni', 'takikardija' u 'imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad')
- livelli baxxi ta' 'newtrofili' - tip ta' ċellula bajda tad-demem li tiġġieled l-infezzjonijiet (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livell għoljin ta' ċelluli bojod tad-demem (li jidhru fit-testijiet tad-demem)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna)

- uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi
- thoss is-shana, hmura fil-wiċċ jew partijiet oħra tal-ġilda (thoss il-fwawar)
- raxx bil-ħakk fil-ġilda
- thossok bi nġhas
- problemi biex torqod
- żarżir fil-widna
- rimettar
- pressjoni tad-demem baxxa
- uġiġħ fis-sider (mhux relatat mal-qalb)
- tmewwit, vista mċajpra
- kollass nervuż għal għarrieda, tibdil fil-burdata
- infezzjoni u infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina (ċistite)
- morliti
- konguntivite (tip ta' infjammazzjoni fl-għajnejn)
- livell baxx ta' potassium (li jidher fit-testijiet tad-demem)
- tibdil (jew disturb) fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb
- disturb fil-valv tal-qalb (inkompetenza tal-valv mitrali)
- kisja tal-ilsien, diffikultà biex tibra', ħalq xott, tifwiq, toġhma mhux normali wara t-tehid tal-medicina
- tnaqqis fil-fluss tad-demem lejn il-muskolu tal-qalb (iskemija mijokardijaka)
- livelli għolja ta' creatine phosphokinase/creatine phosphokinase MB - li jindikaw tnaqqis f' daqqa tal-fluss tad-demem lejn il-muskolu tal-qalb (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' troponin - li jindikaw disfunzjoni fil-muskolu tal-qalb (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għoljin ta' bilirubina tal-pigment - li jindikaw disfunzjoni tal-fwied (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' myoglobin - li jindikaw ħsara fil-muskoli (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' urea fid-demem - li jindikaw disfunzjoni tal-kliewi (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livell għoli ta' 'limfoċiti' - tip ta' ċellula bajda tad-demem li tghinu lill-ġisem jiġġieled kontra l-mard (li jidher fit-testijiet tad-demem)
- livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (li jidher fit-testijiet tad-demem)

- problemi fl-ECG (elettrokardjogramma) (imsejha 'depressjoni tal-ST segment', 'ST-T segment anormali' 'imblokk tal-bundle branch tal-lemin/tax-xellug', u 'imblokk atrioventrikulari tati-tieni grad').

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Akynzeo

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Il-ħin totali mir-rikostituzzjoni għall-bidu tal-infużjoni m'għandux jaqbez 24 siegħa. Aħzen is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjonijiet dilwiti finali taħt 25°C.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Akynzeo

- Is-sustanzi attivi huma fosnetupitant u palonosetron. Kull kunjett fih 235 mg ta' fosnetupitant u 0.25 milligrammi ta' palonosetron.
- L-ingredjenti l-oħra huma mannitol, disodium edetate (E386), sodium hydroxide (E524), hydrochloric acid dilwit (E507) (għal aġġustament tal-pH).

Din il-medicina fiha sodium, ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher Akynzeo u l-kontenut tal-pakkett

Akynzeo trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab lajofilizzat sterili ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-ġriż, u jiġi fornit f'pakkett ta' kunjett wieħed tal-ħġieg ta' Tip I b'tapp tal-lastku u għatu tal-aluminju. Kull kunjett fih doża waħda.

Pakkett ta' kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

L-informazzjoni ta' hawn isfel hija maħsuba għal professjonisti mediċi hew tal-kura tas-saħħa biss Istruzzjonijiet dwar kif tirrikostitwixxi u tiddilwa AKYNZEO 235 mg/0.25 mg

Preparazzjoni ta' Akynzeo

| | |
|--------|---|
| Pass 1 | Injetta b'mod asettiku injezzjoni ta' 20 mL ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, ġol-kunjett. Żgura li s-solvent jiġi miżjud fil-kunjett mal-ġnub tal-kunjett u mhux iġġettjat sabiex tiġi evitata r-raġwa. Dawwar il-kunjett bil-mod. It-trab għandu jinħall qabel ma s-soluzzjoni tiġi dilwita fil-borża tal-infużjoni. |
| Pass 2 | Ipprepara b'mod asettiku kunjett jew borża tal-infużjoni mimlija b'30 mL ta' injezzjoni ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. |
| Pass 3 | Id-dilwizzjoni għandha ssir immedjatament wara r-rikostituzzjoni (skont Pass 1). Iġbed b'mod asettiku l-volum kollu tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett ta' AKYNZEO u ttrasferih fil-kunjett jew il-borża tal-infużjoni li jkun fihom 30 mL ta' injezzjoni ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tikseb volum totali ta' 50 mL. |
| Pass 4 | Aqleb il-kunjett jew il-borża ta' taħt fuq bil-mod sakemm tkun inħallet kollha. |
| Pass 5 | Qabel ma jingħata, eżamina s-soluzzjoni dilwita finali għal frak u tibdil fil-kulur. Armi l-kunjett jew il-borża jekk jiġu osservati l-frac u/jew tibdil fil-kulur. |

Is-soluzzjoni finali rikostitwita u dilwita hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C. Medicini parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal frak jew telf ta' kulur qabel ma jingħataw kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan.

Id-dehra tas-soluzzjoni rikostitwita hija l-istess bħad-dehra tad-dilwent.

Armi kull fdal tas-soluzzjoni u skart li jkun baqa' wara l-użu. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-prodott mediċinali m'għandux jiġi rikostitwit jew imħallat ma' soluzzjonijiet li għalihom ma kinitx stabbilita l-kompatibilità kimika u fiżika (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 6.2).

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Akynzeo 235 mg/0.25 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fosnetupitant/palonosetron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Akynzeo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Akynzeo
3. Kif jinghata Akynzeo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Akynzeo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Akynzeo u għalxiex jintuża

X'inhu Akynzeo

Akynzeo fiha żewġ medicini ('sustanzi attivi') li jisimhom:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Għalxiex jintuża Akynzeo

Akynzeo jintuża biex jgħin ħalli jipprevjeni persuni adulti b'kanċer milli jhossu hom imdardrin (nawseja) jew li jirremettu waqt li jkunu qed jirċievu kura kontra l-kanċer imsejha 'kimoterapija'.

Kif jaħdem Akynzeo

Medicini tal-kimoterapija jistgħu jikkawża lill-ġisem li jerħi sustanzi msejha serotonin u sustanza P. Dawn jistimulaw iċ-ċentru tar-rimettar fil-moħħ, li jġielgħek thossok imdardar jew li tirremetti. Il-medicini f' Akynzeo jeħlu mar-riċetturi fis-sistema nervuża li permezz tagħha serotonin u sustanza P jaħdmu: fosnetupitant li jġi kkonvertit f'netupitant (antagonist tar-riċetturi NK₁) f'ġismek jimblokka r-riċetturi għal sustanza P, u palonosetron (antagonist tar-riċetturi 5-HT₃) jimblokka ċerti riċetturi għal serotonin. Billi jimblukaw l-azzjonijiet ta' sustanza P u serotonin b'dan il-mod, il-medicini jgħinu jipprevjenu l-istimulazzjoni taċ-ċentru tar-rimettar u d-dardir li jirriżulta.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Akynzeo

M'għandekx tinghata Akynzeo jekk:

- inti allergiku għal fosnetupitant, netupitant jew palonosetron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata din il-medicina.
- inti tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Akynzeo jekk:

- għandek problemi tal-fwied
- għandek imblokk fl-imsaren tiegħek jew kellek stitikezza fil-passat

- inti jew wiehed mill-qraba tiegħek qatt kellu problema tal-qalb imsejha ‘titwil tal-intervall tal-QT’
- jekk għandek kwalunkwe problemi oħrajn tal-qalb
- qalulek li għandek żbilanċ ta’ minerali fid-demem tiegħek, bħal potassium u magnesium, li ma giex ikkoreġut.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Akynzeo.

Tfal u adolexxenti

Akynzeo m’għandux jingħata lill-tfal u adolexxenti taht l-età ta’ 18-il sena.

Mediċini oħra u Akynzeo

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

B’mod partikulari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini għad-depressjoni jew ansjetà msejha SSRIs (inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonin) - bħal fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram jew escitalopram
- mediċini għad-depressjoni jew ansjetà msejha SNRIs (inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ noradrenaline) - bħal venlafaxine jew duloxetine.

Għid ukoll lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin, għax it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jibdillek id-doża ta’ dawn il-mediċini oħrajn:

- mediċini li jistgħu jikkawżaw taħbit mhux normali tal-qalb bħal amiodarone, nicardipine, quinidine, moxifloxacin, haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, thioridazine jew domperidone
- mediċini b’firxa terapewtika dejqa li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4, bħal cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl jew quinidine
- xi mediċini tal-kimoterapija - bħal docetaxel jew etoposide
- erythromycin - biex jikkura infezzjonijiet batterjali
- midazolam - sedattiv li jintuża biex jikkura l-ansjetà
- dexamethasone - jista’ jintuża biex jikkurak biex ma tħossokx imdardar u ma tirremettix
- ketoconazole - biex tikkura s-sindrome ta’ Cushing
- rifampicin - biex jikkura t-tuberkulożi (TB) u infezzjonijiet oħrajn.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Akynzeo.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.

M’għandekx tingħata Akynzeo jekk inti tqila jew jekk inti mara li jista’ jkollok it-tfal u m’intix tuża kontraċettivi.

Treddax jekk qed tkun qed tingħata Akynzeo. Dan hu għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tghaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Tista’ tħossok stordut jew għajjen wara li tingħata Akynzeo. Jekk dan jiġri, issuqx u tużax għodda jew magni.

Akynzeo fih sodium

Din il-medicina fiha 24.4 mg sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tal-ikel/tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.22% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata ta' sodium fid-dieta għal adult.

Jekk dilwita b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, is-soluzzjoni finali jkun fiha madwar 202 mg ta' sodium f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 10.1% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata ta' sodium fid-dieta għal adult.

3. Kif jinghata Akynzeo

Id-doża rakkomandata ta' Akynzeo hi ta' kunjett wieħed (kull kunjett fih 235 mg ta' fosnetupitant u 0.25 mg ta' palonosetron) f' Jum 1 tal-kimoterapija tiegħek

- Il-konċentrat hu dilwit qabel l-użu.
- Akynzeo jinghata lilek minn tabib jew infermiera.
- Akynzeo jinghata bħala dripp fil-vini (infużjoni fil-vini) madwar 30 minuta qabel ma tibda t-trattament tal-kimoterapija tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jistaqsik biex tieħu medicini oħrajn inkluż kortikosteroidi (bħal dexamethasone) biex jgħinek tipprevjeni milli thossok imdardar u milli tirremetti. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tieqaf tinghata Akynzeo

Akynzeo jinghata biex jgħinek tipprevjeni milli thossok imdardar u millki tirremetti meta tkun qed tirċievi l-kimoterapija. Jekk ma tixtieqx tinghata Akynzeo, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Jekk tiddeciedi li ma tinghatax Akynzeo (jew medicina oħra simili), x'aktarx li l-kimoterapija tiegħek se gġiegħlek thossok imdardar u li tirremetti.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għandek tieqaf tinghata Akynzeo u tgħid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li gġejjin – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urgenti:

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 000 persuna)

- reazzjoni allergika severa – is-sinjali jinkludu horriqija, raxx tal-gilda, ħakk, diffikultà biex tieħu nifs jew tibra', ħalq, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuħin, u xi kultant tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm.

Effetti sekondarji oħrajn

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li gġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ugiħ ta' ras
- stitikezza
- thossok għajjen.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- telf ta' xagħar
- nuqqas ta' enerġija (thossok dghajjef)
- nuqqas ta' aptit
- pressjoni tad-demem għolja
- raxx bil-ħakk, imtella' 'l fuq fuq il-ġilda (horriqija)
- problemi fil-muskoli tal-qalb tiegħek (kardjomijopatija)
- thoss kollox idur bik (mejt), thossok stordut jew ikollok problemi biex torqod (insomnja)
- problemi fl-istonku li jinkludu skonfort fl-istonku, thossok minfuħ, dardir, uġiġħ, indigestjoni, sulluzzu, gass jew dijarea
- livelli għoljin ta' ċerti enzimi, li jinkludu alkaline phosphatase tad-demem u transaminases tal-fwied (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' kreatinina - li tkejjel il-funzjoni tal-kliewi (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- problemi fl-ECG (elettrokardjogramma) (imsejha 'titwil tal-intervall tal-QT u PR', 'disturb fil-konduzzjoni', 'takikardija' u 'imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad')
- livelli baxxi ta' 'newtrofili' - tip ta' ċellula bajda tad-demem li tiġġieled l-infezzjonijiet (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livell għoljin ta' ċelluli bojod tad-demem (li jidhru fit-testijiet tad-demem)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna)

- uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi
- thoss is-shana, hmura fil-wiċċ jew partijiet oħra tal-ġilda (thoss il-fwawar)
- raxx bil-ħakk fil-ġilda
- thossok bi nġhas
- problemi biex torqod
- żarżir fil-widna
- rimettar
- pressjoni tad-demem baxxa
- uġiġħ fis-sider (mhux relatat mal-qalb)
- tmewwit, vista mċajpra
- kollass nervuż għal għarrieda, tibdil fil-burdata
- infezzjoni u infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina (ċistite)
- morliti
- konguntivite (tip ta' infjammazzjoni fl-għajnejn)
- livell baxx ta' potassium (li jidher fit-testijiet tad-demem)
- tibdil (jew disturb) fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb
- disturb fil-valv tal-qalb (inkompetenza tal-valv mitrali)
- kisja tal-ilsien, diffikultà biex tibra', ħalq xott, tifwiq, toġhma mhux normali wara t-tehid tal-medicina
- tnaqqis fil-fluss tad-demem lejn il-muskolu tal-qalb (iskemija mijokardijaka)
- livelli għolja ta' creatine phosphokinase/creatine phosphokinase MB - li jindikaw tnaqqis f'daqqa tal-fluss tad-demem lejn il-muskolu tal-qalb (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' troponin - li jindikaw disfunzjoni fil-muskolu tal-qalb (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għoljin ta' bilirubina tal-pigment - li jindikaw disfunzjoni tal-fwied (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' myoglobin - li jindikaw ħsara fil-muskoli (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livelli għolja ta' urea fid-demem - li jindikaw disfunzjoni tal-kliewi (li jidhru fit-testijiet tad-demem)
- livell għoli ta' 'limfoċiti' - tip ta' ċellula bajda tad-demem li tghinu lill-ġisem jiġġieled kontra l-mard (li jidher fit-testijiet tad-demem)
- livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (li jidher fit-testijiet tad-demem)

- problemi fl-ECG (elettrokardjogramma) (imsejha ‘depressjoni tal-ST segment’, ‘ST-T segment anormali’ ‘imblokk tal-bundle branch tal-lemin/tax-xellug’, u ‘imblokk atriyoventrikulari tat-tieni grad’).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-medicina.

5. Kif taħzen Akynzeo

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara ‘JIS’. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
- Aħzen taħt temperatura ta’ 25°C.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.
- Il-ħin totali mid-dilwizzjoni għall-bidu tal-infużjoni m’għandux jaqbez 24 siegħa. Aħzen is-soluzzjoni dilwiti taħt 25°C.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X’fih Akynzeo

- Is-sustanzi attivi huma fosnetupitant u palonosetron. Kull kunjett fih 235 mg ta’ fosnetupitant u 0.25 milligrammi ta’ palonosetron.
- L-ingredjenti l-oħra huma mannitol, disodium edetate (E386), sodium hydroxide (E524), hydrochloric acid dilwit (E507) (għal aġġustament tal-pH) u ilma.

Din il-medicina fiha sodium, ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher Akynzeo u l-kontenut tal-pakkett

Akynzeo konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa soluzzjoni sterili, ċara, bla kulur għal kemxejn safra u jiġi fornit f’pakkett ta’ kunjett wiehed tal-ħġieġ ta’ Tip I ta’ doża waħda ta’ 20 mL b’tapp tal-lastku u għatu tal-aluminju. Kull kunjett fih doża waħda.

Pakkett ta’ kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: +370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

L-informazzjoni ta' hawn isfel hija maħsuba għal professjonisti mediċi hew tal-kura tas-saħħa biss Istruzzjonijiet dwar kif tiddilwa AKYNZEO 235 mg/0.25 mg

Preparazzjoni ta' Akynzeo

| | |
|--------|---|
| Pass 1 | Ipprepara b'mod asettiku kunjett jew borża tal-infużjoni mimlija b'injezzjoni ta' 30 mL ta' 5% glucose, jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. |
| Pass 2 | Igbed b'mod asettiku l-volum kollu ta' konċentrat mill-kunjett ta' AKYNZEO u ttrasferih fil-kunjett jew il-borża tal-infużjoni li jkun fihom injezzjoni ta' 30 mL ta' 5% glucose jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tikseb volum totali ta' 50 mL. |
| Pass 3 | Qabel ma jingħata, eżamina s-soluzzjoni dilwita finali għal frak u tibdil fil-kulur. Armi l-kunjett jew il-borża jekk jiġu osservati l-frac u/jew tibdil fil-kulur. |

Is-soluzzjoni finali dilwita hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C.

Medicini parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal frak jew telf ta' kulur qabel ma jingħataw kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan.

Id-dehra tas-soluzzjoni dilwita hija l-istess bħad-dehra tad-dilwent.

Armi kull fdal tas-soluzzjoni u skart li jkun baqa' wara l-użu. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-prodott mediċinali m'għandux jiġi dilwit jew imħallat ma' soluzzjonijiet li għalihom ma kinitx stabbilita l-kompatibilità kimika u fiżika (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 6.2).