

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg netupitantu a palonosetrónium-chlorid ekvivalentný 0,5 mg palonosetrónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 7 mg sorbitolu (E420) a 20 mg sacharózy. Môže tiež obsahovať stopy lecitínu pochádzajúceho zo sóje.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Nepriehľadná želatínová kapsula veľkosti „0“ (dĺžka 21,7 mm) s bielym telom a viečkom karamelovej farby s „HE1“ vytlačeným na tele. Tvrdá kapsula je plnená tromi tabletami a jednou mäkkou kapsulou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akynzeo je indikovaný dospelým na:

- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou na báze cisplatiny;
- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna kapsula 300 mg/0,5 mg sa má podať približne hodinu pred začiatkom každého cyklu chemoterapie.

Odporúčaná perorálna dávka dexametazónu má byť znížená približne o 50 % pri súbežnom podávaní s kapsulami netupitantu/palonosetrónu (pozri časť 4.5 a plán podávania v klinických štúdiách v časti 5.1).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná. Pri používaní tohto lieku u pacientov starších ako 75 rokov je potrebná opatrnosť vzhľadom na dlhý polčas účinných látok a obmedzené skúsenosti v tejto populácii.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nevyhnutná. Vylučovanie netupitantu obličkami je zanedbateľné. Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje farmakokinetické parametre palonosetrónu. Pri ťažkej poruche funkcie obličiek sa celková systémová expozícia intravenózneho palonosetrónu zvýšila približne o 28 % v porovnaní so zdravými jedincami. Farmakokinetika palonosetrónu alebo netupitantu nebola skúmaná u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcom hemodialýzu a k dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti kapsúl netupitantu/palonosetrónu u týchto pacientov. Preto je u týchto pacientov vhodné vyhnúť sa použitiu lieku.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5-8) nevyhnutná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 9) existujú len obmedzené údaje. Keďže použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť spojené so zvýšenou expozíciou netupitantu, tento liek sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kapsúl Akynzea v pediatrickej populácii neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tvrdá kapsula sa má prehltnúť celá a nemá sa otvárať, pretože obsahuje 4 jednotlivé liekové zložky, ktoré sa majú podať naraz.

Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zápcha

Keďže palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom, pacienti so zápchou v anamnéze alebo prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie, majú byť po jeho podaní sledovaní (pozri časť 4.8).

Sérotonínový syndróm

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu pri použití 5-HT₃ antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými sérotonínovému syndrómu sa odporúča primerané sledovanie (pozri časť 4.8).

Predĺženie QT intervalu

U dospelých mužských a ženských zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná EKG štúdia s perorálnym netupitantom v dávke 200 alebo 600 mg podávaným v kombinácii s perorálnym palonosetrónom v dávke 0,5 alebo 1,5 mg, v uvedenom poradí. Štúdia nepreukázala žiadne klinicky významné účinky na parametre EKG: najväčší bodový odhad korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bol 7,0 ms (horná hranica jednostranného 95% intervalu spoľahlivosti 8,8 ms), pozorovaný 16 hodín po podaní supratrapeutických dávok (600 mg netupitantu a 1,5 mg palonosetrónu). Horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti bodových odhadov korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bola neustále v rámci 10 ms vo všetkých časových bodoch počas 2 dní po podaní skúmanej látky.

Vzhľadom na to, že kapsuly netupitantu/palonosetrónu obsahujú antagonistu 5-HT₃ receptora, pri súbežnom užívaní s liekmi, ktoré predlžujú QT interval alebo u pacientov, ktorí majú alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, je potrebná opatrnosť. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s predĺžením QT intervalu, elektrolytovými abnormalitami, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami a poruchami prevodového systému srdca v osobnej alebo rodinnej anamnéze a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia majú byť upravené pred podaním.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť, keďže u týchto pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov súbežne užívajúcich perorálne podávané liečivá, ktoré sú metabolizované primárne prostredníctvom CYP3A4 a ktoré majú úzke terapeutické rozmedzie (pozri časť 4.5).

Chemoterapeutiká, ktoré sú substrátmi CYP3A4

Netupitant je stredne silný inhibítor CYP3A4 a môže zvýšiť expozíciu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, napr. docetaxelu (pozri časť 4.5). Preto majú byť pacienti monitorovaní pre zvýšenú toxicitu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, vrátane irinotekanu. Okrem toho môže netupitant ovplyvniť aj účinnosť chemoterapeutík, ktoré potrebujú aktiváciu metabolizmom CYP3A4.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 7 mg sorbitolu (E420) v každej tvrdej kapsule. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (E420) (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (E420) (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu (E420) v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Tento liek obsahuje tiež 20 mg sacharózy v každej kapsule. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózogalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Môže tiež obsahovať stopy lecitínu derivovaného zo sóje. Preto sa u pacientov so známou precitlivosťou na arašidy alebo sóju majú dôkladne sledovať prejavy alergickej reakcie (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom použití kapsúl netupitantu/palonosetrónu s iným inhibítorom CYP3A4 môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií netupitantu. Pri súbežnom použití tohto lieku s liekmi, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4, môže dôjsť k zníženiu plazmatických koncentrácií netupitantu a to môže viesť k zníženej účinnosti. Tento liek môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4. U ľudí je netupitant eliminovaný prevažne pečenným metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4 s okrajovým vylučovaním obličkami. V dávke 300 mg je netupitant u ľudí substrátom a stredne silným inhibítorom CYP3A4. Palonosetrón je eliminovaný z tela dvoma spôsobmi, prostredníctvom obličiek a metabolických dráh, pričom druhý uvedený spôsob je sprostredkovaný mnohopočetnými enzýmami CYP. Palonosetrón je metabolizovaný prevažne CYP2D6 s malým podielom izoenzýmov CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzým cytochrómu P450.

Interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom:

Žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom neboli pozorované.

Interakcie so substrátmi CYP3A4:

Dexametazón

Súbežné podanie jednorazovej dávky 300 mg netupitantu s dexametazónovým režimom (20 mg 1. deň, následne 8 mg dvakrát denne 2. až 4. deň) významne zvýšilo expozíciu dexametazónu úmerne času a dávke. Pri súbežnom podaní 300 mg netupitantu sa AUC₀₋₂₄ (1. deň), AUC₂₄₋₃₆ (2. deň) a AUC₈₄₋₁₀₈ a AUC_{84-∞} (4. deň) dexametazónu zvýšila 2,4-násobne. Farmakokinetický profil netupitantu ostal nezmenený pri podaní v kombinácii s dexametazónom.

Z tohto dôvodu sa dávka perorálneho dexametazónu má znížiť približne o 50 % pri súbežnom podaní s kapsulami netupitantu/palonosetrónu (pozri časť 4.2).

Chemoterapeutiká (docetaxel, etopozid, cyklofosfamid)

Expozícia docetaxelu a etopozidu sa pri súbežnom podaní s kapsulami netupitantu/palonosetrónu zvýšila o 37 % a 21 %, v uvedenom poradí. Po súbežnom podaní s netupitantom nebol u cyklofosfamidu pozorovaný zhodný účinok.

Perorálna antikoncepcia

Pri podaní s jednorazovou perorálnou dávkou 60 µg etinylestradiolu a 300 µg levonorgestrelu nemali kapsuly netupitantu/palonosetrónu žiadny významný vplyv na AUC etinylestradiolu a

zvýšili AUC levonorgestrelu 1,4-násobne; klinické účinky na účinnosť hormonálnej antikoncepcie sú nepravdepodobné. Neboli pozorované žiadne významné zmeny farmakokinetiky netupitantu a palonosetrónu.

Erytromycín a midazolam

Pri súbežnom podaní s netupitantom sa expozícia erytromycínu aj midazolamu zvýšila približne 1,3 a 2,4-násobne, v uvedenom poradí. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné. Farmakokinetický profil netupitantu nebol ovplyvnený pri súbežnom podaní midazolamu ani erytromycínu. Pri súbežnom podávaní s kapsulami netupitantu/palonosetrónu je potrebné vziať do úvahy možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (alprazolamu, triazolamu).

Sérotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu pri súbežnom užívaní 5-HT₃ antagonistov a iných sérotonínergických liekov (vrátane SSRI, ako je fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram, a SNRI, ako je venlafaxín alebo duloxetín) (pozri časť 4.4).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A4, preto súbežné podanie s liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú aktivitu CYP3A4, môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie netupitantu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom). Okrem toho sa má tento liek používať s opatrnosťou u pacientov súbežne užívajúcich perorálne podávané liečivá s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín.

Účinok ketokonazolu a rifampicínu

Podanie ketokonazolu, inhibítora CYP3A4, s kapsulami netupitantu/palonosetrónu zvýšilo AUC netupitantu 1,8-násobne a C_{max} 1,3-násobne, v porovnaní so samostatným podaním kapsúl netupitantu/palonosetrónu. Súbežné podanie ketokonazolu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu.

Podanie rifampicínu, induktora CYP3A4, s Akynzeom samotným znížilo AUC netupitantu 5,2-násobne a C_{max} 2,6-násobne. Súbežné podanie rifampicínu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom).

Ďalšie interakcie

Interakcie medzi kapsulami netupitantu/palonosetrónu a liekmi, ktoré sú substrátom P-gp, sú nepravdepodobné. Netupitant nie je substrátom P-gp. Pri podaní netupitantu na 8. deň 12-dňového režimu digoxínu, neboli pozorované žiadne zmeny farmakokinetiky digoxínu. Inhibícia efluxu pomocou BCRP a glukuronidačného izoenzýmu UGT2B7 netupitantom a jeho metabolitmi je nepravdepodobná a ak sa objaví, má vzácne klinický význam.

Údaje *in vitro* ukazujú, že netupitant inhibuje UGT2B7, dôležitosť tohto účinku v klinickej praxi nie je stanovená. Pri kombinácii netupitantu s perorálnymi substrátmi tohto enzýmu (napr. zidovudín, kyselina valproová, morfin) sa odporúča opatrnosť.

Údaje *in vitro* naznačujú, že netupitant inhibuje eflux pomocou BCRP. Klinický význam tohto účinku nie je stanovený.

Údaje *in vitro* ukazujú, že netupitant je inhibítorom P-gp. V štúdii vykonanej u zdravých dobrovoľníkov nemal netupitant vplyv na expozíciu digoxínu, substrátu P-gp, pričom zvýšil svoju C_{max} 1,09-násobne [90%CI 0,9-1,31]. Nie je vylúčené, že tento vplyv môže byť zreteľnejší a potom klinicky významný u pacientov s nádorovým ochorením, predovšetkým u tých s abnormálnou funkciou obličiek. Preto sa pri použití netupitantu v kombinácii s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp, ako sú dabigatran alebo kolchicín, odporúča opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú byť tehotné alebo otehotnieť počas liečby kapsulami netupitantu/palonosetrónu. U všetkých žien pred menopauzou má byť pred liečbou vykonaný tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do jedného mesiaca po ukončení liečby týmto liekom.

Gravidita

Netupitant

Nie sú k dispozícii údaje o použití netupitantu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane teratogénnych účinkov u králikov bez bezpečnostného rozmedzia (pozri časť 5.3).

Palonosetrón

Nie sú k dispozícii údaje o použití palonosetrónu u gravidných žien. Údaje získané od zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky palonosetrónu z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Kapsuly netupitantu/palonosetrónu sú kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa palonosetrón alebo netupitant vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Kapsuly netupitantu/palonosetrónu sa nemajú používať počas dojčenia. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby týmto liekom a po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke.

Fertilita

Netupitant

V štúdiách na zvieratách nebol pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu.

Palonosetrón

V štúdii na potkanoch bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kapsuly netupitantu/palonosetrónu majú mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže môžu vyvolať závraty, somnolenciu alebo únavu, pacienti majú byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto symptómy objavia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Časté nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s kapsulami netupitantu/palonosetrónu boli bolesť hlavy (3,6 %), zápcha (3,0 %) a únava (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa MedDRA tried orgánových systémov a frekvencie.

Pre klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledujúca konvencia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$),

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

Neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>			Cystitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Neutropénia	Leukopénia
		Leukocytóza	Lymfocytóza
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Znížená chuť do jedla	Hypokalémia
<i>Psychické poruchy</i>		Nespavosť	Akútna psychóza
			Zmeny nálady
			Porucha spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Závrat	Hypoestézia
			Somnolencia
<i>Poruchy oka</i>			Konjunktivitída
			Rozmazané videnie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		Atrioventrikulárny blok prvého stupňa	Arytmia
		Kardiomyopatia	Atrioventrikulárny blok druhého stupňa
		Poruchy vedenia vzruchu	Blokáda ľavého ramienka
		Tachykardia	Blokáda pravého ramienka
			Mitrálna insuficiencia
			Ischémiia myokardu
			Komorové extrasystoly
<i>Poruchy ciev</i>		Hypertenzia	Sčervenanie
			Hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Čkanie	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha	Distenzia brucha	Sucho v ústach
		Bolesť brucha	Dysfágia
		Hnačka	Grganie
		Dyspepsia	Hemoroidy
		Meteorizmus	Povlečený jazyk
		Nauzea	Vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Alopécia	Erytém
		Urtikária	Pruritus
			Vyrážka
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Bolesť chrbta
			Bolesť končatín

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Asténia	Pocit horúčavy
			Nekardiogénna bolesť na hrudníku
			Abnormálna chuť lieku
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšené hladiny pečeňových transamináz	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi
		Zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy MB v krvi
		Predĺženie QT intervalu na EKG	Zvýšená hladina urey v krvi
			Depresie ST segmentu na EKG
			Abnormality ST-T segmentu na EKG
			Zvýšená hladina myoglobínu v krvi
			Zvýšený počet neutrofilov
			Zvýšené hladiny troponínu

Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v klinických skúšaníach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Netupitant:

Žiadne časté nežiaduce reakcie nemožno pripísať netupitantu, novej zložke fixnej kombinácie.

Palonosetrón:

V súvislosti s použitím 0,75 mg palonosetrónu boli hlásené prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Okrem toho boli ako nežiaduce reakcie s perorálnym palonosetrónom hlásené opuch očí, dyspnoe a myalgia, ktoré však neboli pozorované počas vývoja tohto lieku. Všetky tieto reakcie boli menej časté.

Veľmi zriedkavé prípady anafylaxie, anafylaktických/anafylaktoidných reakcií a šoku boli hlásené pri použití intravenózneho palonosetrónu po uvedení lieku na trh. Tieto prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, svrbenie, angioedém, nízky krvný tlak, stiahnutie hrdla, tlak na hrudi, dyspnoe, stratu vedomia.

Boli tiež hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Tieto prejavy môžu zahŕňať tras, nepokoj, potenie, myoklonické pohyby, hypertóniu a horúčku.

Kapsula s kombináciou netupitantu a palonosetrónium-chloridu:

Tento liek môže tiež obsahovať stopy lecitínu derivovaného zo sóje. Preto sa u pacientov so známou precitlivosťou na arašidy alebo sóju majú dôkladne sledovať prejavy alergickej reakcie. Tieto prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, kožnú vyrážku, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch úst, tváre, pier, jazyka alebo hrdla a niekedy pokles krvného tlaku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na základe skúseností so zdravými jedincami, vystavenými perorálne podávanému netupitantu v dávke 600 mg v kombinácii s palonosetrónom v dávke 1,50 mg, sú potenciálne akútnymi príznakmi predávkovania bolesť hlavy, závraty, zápcha, úzkosť, palpitácie, euforická nálada a bolesť v nohách. V prípade predávkovania sa má tento liek vysadiť a má sa poskytnúť všeobecná podporná liečba a monitorovanie. Vzhľadom na antiemetický účinok netupitantu a palonosetrónu, vracanie vyvolané liekom nemusí byť účinné. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili. Vzhľadom na veľký distribučný objem palonosetrónu a netupitantu je však nepravdepodobné, že dialýza bude účinnou liečbou predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonisty sérotonínu (5-HT₃);

ATC kód: A04AA55

Mechanizmus účinku

Netupitant je selektívny antagonista receptorov pre ľudskú substanciu P/neurokinín 1 (NK₁).

Palonosetrón je antagonista 5-HT₃ receptora so silnou väzbovou afinitou pre tento receptor a malou alebo žiadnou afinitou k iným receptorom. Chemoterapeutické liečivá spôsobujú nauzeu a vracanie stimuláciou uvoľňovania sérotonínu z enterochromafinných buniek tenkého čreva. Sérotonín potom aktivuje 5-HT₃ receptory lokalizované na vagových aferentných vláknach, a tak spúšťa reflex vracania.

Oneskorená eméza bola spojená s aktiváciou receptorov neurokinínu 1 (NK₁) z rodiny tachykinínov (široko distribuovaných v centrálnom a periférnom nervovom systéme) substanciou P. Ako je preukázané v *in vitro* a *in vivo* štúdiách, netupitant inhibuje odpovede sprostredkované substanciou P.

Bolo preukázané, že netupitant prechádza hematoencefalickou bariérou s obsadením receptora NK₁ v striate 92,5 %; 86,5 %; 85,0 %; 78,0 % a 76,0 % po 6, 24, 48, 72 a 96 hodinách, v uvedenom poradí, po podaní 300 mg netupitantu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch samostatných pivotných štúdiách bolo preukázané, že perorálne podanie Akynzea v kombinácii s dexametazónom pomáha prevencii akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko a stredne emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

Štúdia vysoko emetogénnej chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy - HEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdii u 694 pacientov, boli účinnosť a bezpečnosť jednorazových dávok perorálneho netupitantu v kombinácii s perorálnym palonosetrónom porovnávané s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí podstúpili režim chemoterapie zahŕňajúci cisplatinu (medián dávky = 75 mg/m²). Účinnosť Akynzea bola vyhodnotená u 135 pacientov, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku (netupitant 300 mg a palonosetrón 0,5 mg), a u 136 pacientov, ktorí dostali samotný perorálny palonosetrón 0,5 mg.

Liečebné režimy pre skupiny s Akynzeom a palonosetrónom 0,5 mg sú zobrazené v tabuľke 2 nižšie.

Tabuľka 2: Režim perorálnej antiemetickej liečby — HEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 4. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Dexametazón 8 mg raz denne
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Dexametazón 8 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera úplnej odpovede (*complete response* - CR) (definovaná ako žiadne epizódy vracania, žiadna záchranná medikácia) počas 120 hodín (celková fáza) po začatí podávania vysoko emetogénnej chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze cisplatiny s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď			
Celková fáza [§]	89,6	76,5	0,004
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [‡]	98,5	89,7	0,007

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Oneskorená fáza [†]	90,4	80,1	0,018
Žiadne vracanie			
Akútna fáza	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza	91,9	80,1	0,006
Celková fáza	91,1	76,5	0,001
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	98,5	93,4	0,050
Oneskorená fáza	90,4	80,9	0,004
Celková fáza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akútna fáza: 0 až 24 hodín po liečbe cisplatinou.

[†]Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

[§]Celková: 0 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

Štúdia stredne emetogénnej chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy - MEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii superiority boli účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky Akynzea porovnávané s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu 0,5 mg u onkologických pacientov, ktorí mali naplánovaný prvý chemoterapeutický cyklus na báze antracyklínu a cyklofosfamidu na liečbu solídneho malígneho tumoru. V čase štúdie boli chemoterapeutické režimy na báze antracyklínu-cyklofosfamidu považované za stredne emetogénne. Posledné pokyny aktualizovali tieto režimy na vysoko emetogénne. Všetci pacienti dostali jednorazovú perorálnu dávku dexametazónu.

Tabuľka 4: Režim perorálnej antiemetickej liečby – MEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 3. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Žiadna antiemetická liečba
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Žiadna antiemetická liečba

Po ukončení 1. cyklu mali pacienti možnosť zúčastniť sa viacerých cyklov chemoterapie v predĺžení štúdie, pričom dostávali rovnakú liečbu ako bola daná v 1. cykle. Pre žiadneho pacienta nebol vopred stanovený limit počtu opakovaných po sebe nasledujúcich cyklov. Celkovo 1450 pacientov (Akynzeo n=725; palonosetrón n=725) dostávalo skúmané lieky. Z nich 1438 pacientov (98,8 %) dokončilo 1. cyklus a 1286 pacientov (88,4 %) pokračovalo v liečbe v ďalších cykloch chemoterapie. Celkovo 907 pacientov (62,3 %) dokončilo predĺženie štúdie s viacerými cyklami chemoterapie až do maximálne ôsmich liečebných cyklov.

Celkovo 724 pacientov (99,9 %) bolo liečených cyklofosfamidom. Všetci pacienti boli dodatočne liečení buď s doxorubicínom (68,0 %) alebo epirubicínom (32,0 %).

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera CR v oneskorenej fáze, 25-120 hodín po začatí podávania chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 5 nižšie.

Tabuľka 5: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze antracyklínu a cyklofosfamidu s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus

	Akynzeo N=724 %	Palonosetrón 0.5 mg N=725 %	p-hodnota*
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď			
Oneskorená fáza [†]	76,9	69,5	0,001
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [‡]	88,4	85,0	0,047
Celková fáza [§]	74,3	66,6	0,001
Žiadne vracanie			
Akútna fáza	90,9	87,3	0,025
Oneskorená fáza	81,8	75,6	0,004
Celková fáza	79,8	72,1	<0,001
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	87,3	87,9	N.S.
Oneskorená fáza	76,9	71,3	0,014
Celková fáza	74,6	69,1	0,020

* p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszelovho testu, rozdelená podľa vekovej kategórie a kraja.

[‡]Akútna fáza: 0 až 24 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[†]Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[§]Celková fáza: 0 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

Pacienti pokračovali vo viacerých cykloch chemoterapie v predĺžení štúdie až do 7 ďalších cyklov. Antiemetická aktivita Akynzea bola zachovaná po celú dobu opakovaných cyklov u tých pacientov, ktorí pokračovali v každom z viacerých cyklov.

Vplyv nauzey a vracania na každodenný život pacienta bol hodnotený pomocou dotazníka FLIE (*Functional Living Index–Emesis*). Podiel pacientov celkovo bez vplyvu na každodenný život bol o 6,3 % vyšší (p-hodnota = 0,005) v skupine s Akynzeom (78,5 %) ako v skupine s palonosetrónom (72,1%).

Štúdia bezpečnosti viacerých cyklov u pacientov dostávajúcich buď vysoko emetogénnu chemoterapiu alebo stredne emetogénnu chemoterapiu

V samostatnej štúdii bolo celkovo 413 pacientov, ktorí podstúpili počiatočné a opakované cykly chemoterapie (zahŕňajúce režimy karboplatiny, cisplatny, oxaliplatiny a doxorubicínu), randomizovaných buď do skupiny užívajúcej Akynzeo (n=309) alebo aprepitant a palonosetrón (n=104). Bezpečnosť a účinnosť boli zachované po celú dobu všetkých cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Akynzeom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou na báze cisplatiny a stredne emetogénnou chemoterapiou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Netupitant

Údaje o absolútnej biologickej dostupnosti netupitantu u ľudí nie sú k dispozícii; na základe údajov z dvoch štúdií s intravenóznym netupitantom sa biologická dostupnosť odhaduje na viac ako 60 %. V štúdiách jednorazovej perorálnej dávky bol netupitant merateľný v plazme od 15 minút do 3 hodín po podaní. Plazmatické koncentrácie nasledovali proces absorpcie prvého rádu a dosiahli $C_{\max}$ po približne 5 hodinách. Pri dávkach od 10 mg do 300 mg došlo k supra-porcionálnemu zvýšeniu parametrov $C_{\max}$ a AUC.

U 82 zdravých jedincov, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka netupitantu 300 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) 486 ± 268 ng/ml (priemer $\pm$ SD), medián času do maximálnej koncentrácie 5,25 hodín a AUC $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/ml. V sumárnej analýze mali ženy vyššiu expozíciu netupitantu v porovnaní s mužmi, $C_{\max}$ bolo 1,31-násobne vyššie, AUC 1,02-násobne vyššie a polčas 1,36-násobne vyšší.

Po jedle s vysokým obsahom tuku sa AUC_{0-∞} a $C_{\max}$ netupitantu zvýšili 1,1-násobne a 1,2-násobne, v uvedenom poradí.

Palonosetrón

Po perorálnom podaní sa palonosetrón dobre absorbuje s absolútnou biologickou dostupnosťou 97 %. Po jednorazových perorálnych dávkach pomocou tlmivého roztoku boli priemerné maximálne koncentrácie palonosetrónu ($C_{\max}$) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC-∞) priamo úmerné dávke v dávkovacom rozmedzí 3,0 až 80 µg/kg u zdravých dobrovoľníkov.

U 36 zdravých mužov a žien, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka palonosetrónu 0,5 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia palonosetrónu ($C_{\max}$) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (priemer $\pm$ SD) a čas do maximálnej koncentrácie ($T_{\max}$) bol $5,1 \pm 1,7$ hodín. U žien (n=18) bolo priemerné AUC o 35 % vyššie a priemerné $C_{\max}$ o 26 % vyššie ako u mužov (n=18).

U 12 pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka kapsúl palonosetrónu 0,5 mg jednu hodinu pred chemoterapiou, bolo $C_{\max}$ $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a $T_{\max}$ $5,1 \pm 5,9$ hodín. AUC bolo o 30 % vyššie u pacientov s nádorovým ochorením ako u zdravých jedincov. Jedlo s vysokým obsahom tukov neovplyvňovalo $C_{\max}$ a AUC perorálneho palonosetrónu.

Distribúcia

Netupitant

Po jednorazovej perorálnej dávke 300 mg u pacientov s nádorovým ochorením bolo rozmiestnenie netupitantu charakterizované modelom dvoch kompartmentov s odhadovaným mediánom systémového klírensu 20,5 l/h a veľkým distribučným objemom v centrálnom kompartmente (486 l). Pri koncentráciách od 10 do 1500 ng/ml sa > 99 % netupitantu a jeho dvoch hlavných metabolitov M1 a M3 viaže na plazmatické bielkoviny. Tretí hlavný metabolit M2 sa viaže na plazmatické bielkoviny > 97%.

Palonosetrón

Palonosetrón má distribučný objem približne $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Netupitant

Pri perorálnych dávkach netupitantu 30 mg a vyšších boli v ľudskej plazme detekované tri metabolity (desmetyl derivát M1; derivát N-oxidu M2; derivát hydroxymetylu M3). *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme netupitantu sa podieľajú CYP3A4 a v menšej miere aj CYP2D6 a CYP2C9. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg netupitantu sa stredný pomer netupitantu v plazme/ plazmatickej rádioaktivity pohyboval v rozmedzí od 0,13 do 0,49 počas 96 hodín po podaní dávky. Pomery boli časovo závislé s postupným znižovaním hodnôt počas 24 hodín po podaní dávky, čo naznačuje, že netupitant je rýchlo metabolizovaný. Priemerné hodnoty C_{max} boli približne 11 %, 47 % a 16 % z materskej látky pre M1, M2 a M3 v uvedenom poradí; M2 mala najnižšiu AUC vzhľadom k materskej látke (14 %), zatiaľ čo AUC pre M1 a M3 boli približne 29 % a 33 % z materskej látky, v uvedenom poradí. Preukázalo sa, že všetky metabolity M1, M2 a M3 sú farmakologicky aktívne vo zvieracom farmakodynamickom modeli, v ktorom M3 bol najúčinnjší a M2 najmenej účinný.

Palonosetrón

Palonosetrón je eliminovaný viacerými spôsobmi s približne 50% metabolizovaním za vzniku 2 primárnych metabolitov: N-oxid-palonosetrón a 6-S-hydroxy-palonosetrón. Každý z týchto metabolitov má menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT₃. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzy. Klinické farmakokinetické parametre však nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6.

Eliminácia

Netupitant

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky Akynzea sa netupitant vylučuje z tela multi-exponenciálnym spôsobom so zdanlivým stredným polčasom eliminácie 88 hodín u pacientov s nádorovým ochorením. Renálny klírens nie je významným spôsobom eliminácie pre entity súvisiace s netupitantom. Priemerný podiel perorálnej dávky netupitantu vylúčený v nezmenenej forme močom je menší ako 1 %; celkovo 3,95 % a 70,7 % z rádioaktívne značenej dávky bolo zistených v moči a stolici, v uvedenom poradí. Približne polovica rádioaktívne značenej dávky, podanej perorálne ako [14C]-netupitant, bola zistená v moči a stolici počas 120 hodín po podaní dávky. Odhaduje sa, že eliminácia oboma spôsobmi je dokončená do 29.-30. dňa po podaní dávky.

Palonosetrón

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 0,75 mg [14C]-palonosetrónu šiestim zdravým jedincami sa 85 % až 93 % celkovej rádioaktívne značenej dávky vylúčilo močom a 5 % až 8 % sa vylúčilo stolicou. Množstvo nezmeneného palonosetrónu vylúčeného močom predstavovalo približne 40 % podanej dávky. U zdravých jedincov, ktorým sa podávali kapsuly palonosetrónu 0,5 mg, bol terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) palonosetrónu 37 ± 12 hodín (priemer $\pm$ SD) a u pacientov s nádorovým ochorením bol $t_{1/2}$ palonosetrónu 48 ± 19 hodín. Po jednorazovej dávke približne 0,75 mg intravenózneho palonosetrónu bol celkový

telový klírens palonosetrónu u zdravých jedincov 160 ± 35 ml/hod/kg (priemer $\pm$ SD)
a renálny klírens $66,5 \pm 18,2$ ml/hod/kg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Netupitant

Maximálne koncentrácie a celková expozícia netupitantu sa zvýšili u jedincov s miernou ($n=8$), stredne ťažkou ($n=8$) a ťažkou ($n=2$) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami, aj napriek výraznej individuálnej variabilite u jedincov s poruchou funkcie pečene aj u zdravých jedincov. Expozícia netupitantu ($C_{\max}$, AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) bola v porovnaní so zdravými jedincami o 11 %, 28 % a 19 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, a o 70 %, 88 % a 143 % vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Úprava dávky nie je nevyhnutná u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 9) sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Palonosetrón

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Hoci u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

Porucha funkcie obličiek

Netupitant

Na vyhodnotenie netupitantu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek vykonané žiadne špecifické štúdie. V skúšaní ADME sa menej ako 5 % celého materiálu súvisiaceho s netupitantom vylúčilo močom a menej ako 1 % dávky netupitantu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom, a preto by bola akákoľvek akumulácia netupitantu alebo metabolitov po jednorazovej dávke zanedbateľná. Okrem toho štúdia populačnej farmakokinetiky nepreukázala súvislosť medzi farmakokinetickými parametrami netupitantu a markermi renálnej dysfunkcie.

Palonosetrón

Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Ťažká porucha funkcie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov.

Preto sa môže Akynzeo podávať pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky.

Ani netupitant ani palonosetrón neboli hodnotené u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Palonosetrón

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto

zistení pre klinické použitie. Predklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej depolarizácie a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu. Degenerácia semenotvorného epitelu bola spájaná s palonosetrónom v štúdiu toxicity u potkanov po opakovanej perorálnej dávke počas jedného mesiaca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6). Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 15-násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a liek je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

Netupitant a kombinácia s palonosetrónom

Účinky v predklinických štúdiách založené na farmakologickej bezpečnosti a toxicite po jednorazovej a opakovanej dávke sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Fosfolipidóza (penové makrofágy) bola pozorovaná po opakovaných podaniach netupitantu u potkanov a psův. Účinky boli reverzibilné alebo parciálne reverzibilné po období rekonvalescencie. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Predklinické štúdie ukazujú, že netupitant a jeho metabolity a kombinácia s palonosetrónom môžu iba pri veľmi vysokých koncentráciách blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej/komorovej de-polarizácie a re-polarizácie a predlžujú trvanie akčného potenciálu. Reprodukčné štúdie s netupitantom u zvierat nepreukazujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Zvýšený výskyt polohových fetálnych abnormalít končatín a labiek, fúzia sternebra a agenéza prídavného pľúcneho laloka boli pozorované po každodennom podávaní netupitantu u králikov v dávke 10 mg/kg/deň alebo vyššej počas obdobia organogenézy. V pilotnej štúdiu u králikov zameranej na zistenie rozmedzia dávky boli u štyroch plodov z jedného vrhu pozorované rázštep podnebia, mikroftalmia a afakia v skupine s dávkou 30 mg/kg/deň. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. K dispozícii nie sú žiadne údaje zo štúdií na zvieratách s netupitantom v súvislosti s transplacentárnym prenosom a laktáciou. Netupitant nie je mutagénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tvrdá kapsula obsahuje

Tablety netupitantu

mikrokryštalická celulóza (E460)
estery sacharózy kyseliny laurovej
povidón K-30
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný hydratovaný oxid kremičitý

nátrium-stearylumarát
magnéziumstearát

Palonosetrón mäkké kapsuly

Mäkká kapsula obsahuje

glycerol monokaprylokaprát (typ I)
glycerol
polyglyceryl oleát
čistená voda
butylhydroxyanizol (E320)

Vonkajší obal mäkkej kapsuly

želatína
glycerol
sorbitol (E420)
1,4 sorbitan
oxid titaničitý (E171)

Vonkajší obal tvrdej kapsuly

Želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Tlačiarenská farba

šlak glazúra (čiastočne esterifikovaná)
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu pretlačovacie balenie.

Balenie s jednou tvrdou kapsulou alebo 4 x 1 tvrdou kapsulou v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. mája 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášok na infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu (ako chloridu hydrochloridu), čo zodpovedá 197,5 mg netupitantu, a 0,25 mg palonosetrónu (ako palonosetrónium-chloridu).

Po rekonštitúcii a zriedení 1 ml roztoku obsahuje 4,7 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 3,95 mg netupitantu, a 0,005 mg palonosetrónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 24,8 mg sodíka.

Po rekonštitúcii a zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), konečný roztok obsahuje približne 202 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až takmer biely amorfný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akynzeo je indikovaný dospelým na:

- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou na báze cisplatiny;
- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 235 mg/0,25 mg (obsah rekonstituovaného a zriedeného prášku v jednej injekčnej liekovke) podaná ako infúzia v trvaní 30 minút, so začiatkom podania približne 30 minút pred začiatkom každého cyklu chemoterapie (pozri časť 6.6).

Na konci infúzie sa má infúzna súprava prepláchnuť tým istým nosným roztokom, aby sa zabezpečilo úplné podanie lieku.

Odporúčaná perorálna dávka dexametazónu má byť znížená približne o 50 % pri súčasnom podávaní s kombináciou fosnetupitantu a palonosetrónium-chloridu (pozri časť 4.5 a plán podávania v klinických štúdiách v časti 5.1).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná. Pri používaní tohto lieku u pacientov starších ako 75 rokov je potrebná opatrnosť vzhľadom na dlhý polčas účinných látok a obmedzené skúsenosti v tejto populácii.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek nevyhnutná. Vylučovanie netupitantu obličkami je zanedbateľné. Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje farmakokinetické parametre palonosetrónu. Pri závažnej poruche funkcie obličiek sa celková systémová expozícia intravenózneho palonosetrónu zvýšila približne o 28% v porovnaní so zdravými jedincami. Farmakokinetika palonosetrónu alebo netupitantu nebola skúmaná u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcom hemodialýzu a k dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti kombinácie fosnetupitantu a palonosetrónium-chloridu u týchto pacientov. Preto je u týchto pacientov vhodné vyhnúť sa použitiu lieku.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5-8) nevyhnutná. U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (Child Pugh skóre ≥ 9) existujú len obmedzené údaje. Keďže použitie u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene môže byť spojené so zvýšenou expozíciou netupitantu, tento liek sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Akynzea u detí vo veku 1 mesiac až menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek sa podáva intravenózne. Prednostne sa má intravenózne podanie uskutočniť priebežnou intravenóznou infúziou v trvaní 30 minút (pozri časť 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zápcha

Keďže palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom, pacienti s anamnézou zápchy alebo prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po jeho podaní sledovaní (pozri časť 4.8).

Serotonínový syndróm

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri použití 5-HT₃ antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými serotonínergickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými serotonínovému syndrómu sa odporúča vhodné pozorovanie (pozri časť 4.8).

Predĺženie QT intervalu

U dospelých mužských a ženských zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná EKG štúdia s perorálnym netupitantom v dávke 200 mg alebo 600 mg podávaným v kombinácii s perorálnym palonosetrónom v dávke 0,5 mg alebo 1,5 mg, v uvedenom poradí. Štúdia nepreukázala žiadne klinicky významné účinky na parametre EKG: najväčší bodový odhad korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bol 7,0 ms (horná hranica jednostranného 95% intervalu spoľahlivosti 8,8 ms), pozorovaný 16 hodín po podaní supratrapeutických dávok (600 mg netupitantu a 1,5 mg palonosetrónu). Horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti bodových odhadov korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bola neustále v rámci 10 ms vo všetkých časových bodoch počas 2 dní po podaní skúmaného lieku.

Vzhľadom k tomu, že kombinácia netupitantu a palonosetrónium-chloridu obsahuje antagonistu 5-HT₃ receptora, pri súbežnom užívaní s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, alebo u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, je potrebná opatrnosť. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, elektrolytových abnormalít, kongestívneho srdcového zlyhania, bradyarytmií, porúch prevodového systému srdca a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia majú byť upravené pred podaním.

Tento liek sa nemá používať na prevenciu nauzey a vracania v dňoch nasledujúcich po chemoterapii, ak jeho podanie nesúvisí s podávaním inej chemoterapie.

Nemá sa používať po chemoterapii na liečbu nauzey a vracania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť, keďže u týchto pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Tento liek sa má používať s opatnosťou u pacientov súčasne užívajúcich perorálne podávané liečivá, ktoré sú metabolizované primárne prostredníctvom CYP3A4 a ktoré majú úzke terapeutické rozmedzie (pozri časť 4.5).

Chemoterapeutiká, ktoré sú substrátmi CYP3A4

Netupitant je stredne silný inhibítor CYP3A4 a môže zvýšiť expozíciu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, napr. docetaxelu (pozri časť 4.5). Preto majú byť pacienti monitorovaní pre zvýšenú toxicitu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, vrátane irinotekanu. Okrem toho môže netupitant ovplyvniť aj účinnosť chemoterapeutík, ktoré potrebujú aktiváciu metabolizmom CYP3A4.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje približne 24,8 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,24 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Po rekonštitúcii a zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), konečný roztok obsahuje približne 202 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 10,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Pri intravenóznom podaní sa fosnetupitant rýchlo konvertuje na netupitant. Výskyt interakcií s inými liekmi po intravenóznom podaní fosnetupitantu sa predpokladá s liečivami, ktoré interagujú s perorálne podávaným netupitantom. Nasledujúca informácia bola odvodená zo štúdií uskutočnených s perorálne podávaným netupitantom a štúdií uskutočnených s intravenózne podaným fosnetupitantom.

U ľudí je netupitant eliminovaný prevažne pečevým metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4 s okrajovým vylučovaním obličkami. V dávke 300 mg je netupitant u ľudí substrátom a stredne silným inhibítorom CYP3A4. Palonosetrón je eliminovaný z tela dvoma spôsobmi, prostredníctvom obličiek a metabolických dráh, pričom druhý uvedený spôsob je sprostredkovaný mnohopočetnými enzýmami CYP. Palonosetrón je metabolizovaný prevažne CYP2D6 s malým podielom izoenzýmov CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzým cytochrómu P450.

Interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom

Žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom neboli pozorované.

Interakcie so substrátmi CYP3A4

Dexametazón

Súčasné jednorazové perorálne podanie dávky 300 mg netupitantu alebo jednorazové intravenózne podanie dávky 235 mg fosnetupitantu s dexametazónovým režimom (20 mg 1. deň, následne 8 mg dvakrát denne 2. až 4. deň) významne zvýšilo expozíciu dexametazónu, úmerne času a dávke. Pri súčasnom podaní 300 mg netupitantu alebo 235 mg fosnetupitantu sa AUC_{84-∞} (4. deň) dexametazónu zvýšila 2,4-násobne. Farmakokinetický profil netupitantu ostal nezmenený pri podaní v kombinácii s dexametazónom.

Z tohto dôvodu sa dávka perorálneho dexametazónu má znížiť približne o 50 % pri súčasnom podaní s kombináciou fosnetupitantu a palonosetrónium-chloridu (pozri časť 4.2).

Chemoterapeutiká (docetaxel, etopozid, cyklofosfamid)

Expozícia docetaxelu a etopozidu sa pri súčasnem perorálnom podaní kapsulí netupitantu/palonosetrónu zvýšila o 37 % a 21 %, v uvedenom poradí. Po súčasnem podaní s netupitantom nebol u cyklofosfamidu pozorovaný zhodný účinok.

Perorálna antikoncepcia

Pri podaní s jednorazovou perorálnou dávkou 60 µg etinylestradiolu a 300 µg levonorgestrelu nemalo perorálne podanie kapsulí netupitantu/palonosetrónu žiadny významný vplyv na AUC etinylestradiolu a zvýšilo AUC levonorgestrelu 1,4-násobne; klinické účinky na účinnosť

hormonálnej antikoncepcie sú nepravdepodobné. Neboli pozorované žiadne významné zmeny farmakokinetiky netupitantu a palonosetrónu.

Erytromycín a midazolam

Pri súčasnom podaní s perorálne podaným netupitantom sa expozícia erytromycínu aj midazolamu zvýšila približne 1,3 a 2,4-násobne, v uvedenom poradí. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné. Farmakokinetický profil netupitantu nebol ovplyvnený pri súčasnom podaní midazolamu ani erytromycínu. Pri súčasnom podávaní s kombináciou netupitantu a palonosetrónium-chloridu je potrebné vziať do úvahy možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (alprazolamu, triazolamu).

Serotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri súčasnom užívaní 5-HT₃ antagonistov a iných serotonínergických liekov (vrátane SSRI, ako je fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram, a SNRI, ako je venlafaxín alebo duloxetín) (pozri časť 4.4).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A4, preto súčasné podanie s liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú aktivitu CYP3A4, môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie netupitantu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom). Okrem toho sa má tento liek používať s opatrnosťou u pacientov súčasne užívajúcich perorálne podávané liečivá s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín.

Účinok ketokonazolu a rifampicínu

Podanie ketokonazolu, inhibítora CYP3A4, s perorálne podanými kapsulami netupitantu/palonosetrónu zvýšilo AUC netupitantu 1,8-násobne a C_{max} 1,3-násobne, v porovnaní so samostatným podaním Akynzea. Súčasné podanie ketokonazolu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu.

Podanie rifampicínu, induktora CYP3A4, s perorálne podaným Akynzeom samotným znížilo AUC netupitantu 5,2-násobne a C_{max} 2,6-násobne. Súčasné podanie rifampicínu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom).

Ďalšie interakcie

Interakcie medzi fosnetupitantom/palonosetrónom práškom na infúzny koncentrát a liekmi, ktoré sú substrátom P-gp, sú nepravdepodobné. Netupitant nie je substrátom P-gp. Pri podaní netupitantu na 8. deň 12-dňového režimu digoxínu, neboli pozorované žiadne zmeny farmakokinetiky digoxínu.

Inhibícia efluxného transportéra BCRP fosnetupitantom, netupitantom a jeho metabolitmi je nepravdepodobná a ak sa objaví, má vzácne klinický význam.

Údaje *in vitro* ukazujú, že fosnetupitant inhibuje UGT2B7/UGT2B15 a netupitant inhibuje UGT2B7, dôležitosť tohto účinku v klinickej praxi nie je stanovená. Pri kombinácii netupitantu a fosnetupitantu s perorálnymi substrátmi tohto enzýmu (napr. zidovudín, kyselina valproová, morfín) sa preto odporúča opatrnosť.

Údaje *in vitro* naznačujú, že netupitant inhibuje eflux pomocou BCRP. Klinický význam tohto účinku nie je stanovený.

Údaje *in vitro* ukazujú, že netupitant je inhibítorom P-gp. V štúdií vykonanej u zdravých dobrovoľníkov nemal netupitant vplyv na expozíciu digoxínu, substrátu P-gp, pričom zvýšil svoju C_{max} 1,09-násobne [90%CI 0,9-1,31]. Nie je vylúčené, že tento vplyv môže byť zreteľnejší a potom klinicky významný u pacientov s nádorovým ochorením, predovšetkým u tých s abnormálnou funkciou obličiek. Preto sa pri použití netupitantu v kombinácii s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp, ako sú dabigatran alebo kolchicín, odporúča opatrnosť.

Farmakodynamické interakcie

Akynzeo obsahuje antagonistu 5-HT₃ receptora, palonosetrón, ktorý môže zväčšiť predĺženie QT intervalu. Preto sa má zachovať opatrnosť pri súbežnom použití liekov, ktoré zväčšujú QT interval, vrátane, ale bez obmedzenia na: levofloxacín, amtryptylín, alfuzosín, azitromycín, oxid arzenitý (pozri časť 4.4).

Navyše sa opatrnosť odporúča v prípade súbežného podávania fosnetupitantu/palonosetrónu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú hypokalémiu, ako je ampicilín, albuterol, terbutalín, furosemid, tiazidy, alebo s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu, ako sú beta-blokátory, verapamil, diltiazem, digitalis a antiarytmiká.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú byť počas liečby kombináciou fosnetupitantu/palonosetrónu prášku na infúzny koncentrát tehotné alebo nesmú otehotnieť. U všetkých žien pred menopauzou má byť pred liečbou vykonaný tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do jedného mesiaca po ukončení liečby týmto liekom.

Gravidita

Fosnetupitant

Nie sú k dispozícii údaje o použití fosnetupitantu alebo netupitantu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane teratogénnych účinkov u králikov bez bezpečnostného rozmedzia (pozri časť 5.3).

Palonosetrón

Nie sú k dispozícii údaje o použití palonosetrónu u gravidných žien. Údaje získané od zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky palonosetrónu z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Akynzeo je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa palonosetrón alebo netupitant vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Akynzeo sa nemá používať počas dojčenia. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby týmto liekom a po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke.

Fertilita

Fosnetupitant

V štúdiách na zvieratách nebol pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu.

Palonosetrón

V štúdiu na potkanoch bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Akynzeo má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže môže vyvolať závraty, somnolenciu alebo únavu, pacienti by mali byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto symptómy objavia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Časté nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s Akynzeom boli bolesť hlavy (3,6 %), zápcha (3,0 %) a únava (1,2 %). Žiadny z týchto účinkov nebol vážny.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa MedDRA tried orgánových systémov a frekvencie.

Pre klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledujúca konvencia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$),

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

Neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>			Cystitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Neutropénia	Leukopénia
		Leukocytóza	Lymfocytóza
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Znížená chuť do jedla	Hypokalémia
<i>Psychické poruchy</i>		Nespavosť	Akútna psychóza
			Zmeny nálady
			Porucha spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Závrat	Hypoestézia
			Somnolencia
<i>Poruchy oka</i>			Konjunktivitída
			Rozmazané videnie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Vertigo	Tinitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		Atrioventrikulárny blok prvého stupňa	Arytmia
		Kardiomyopatia	Atrioventrikulárny blok druhého stupňa
		Poruchy vedenia vzruchu	Blokáda ľavého Tawarového ramienka
		Tachykardia	Blokáda pravého Tawarového ramienka
			Mitrálna insuficiencia
			Ischémia myokardu
			Komorové extrasystoly
<i>Poruchy ciev</i>		Hypertenzia	Sčervenanie
			Hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Čkanie	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha	Distenzia brucha	Sucho v ústach
		Bolesť brucha	Dysfágia
		Hnačka	Grganie
		Dyspepsia	Hemoroidy
		Meteorizmus	Povlečený jazyk
		Nauzea	Vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Alopécia	Erytém
		Urtikária	Pruritus
			Vyrážka
			Bolesť chrbta

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Bolesť končatín
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Asténia	Pocit horúčavy
			Nekardiogénna bolesť na hrudníku
			Abnormálna chuť lieku
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšené hladiny pečeňových transamináz	Zvýšené hladiny bilirubínu v krvi
		Zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy MB v krvi
		Predĺženie QT intervalu na EKG	Zvýšená hladina urey v krvi
			Depresie ST segmentu na EKG
			Abnormality ST-T segmentu na EKG
			Zvýšená hladina myoglobínu v krvi
			Zvýšený počet neutrofilov
			Zvýšené hladiny troponínu

Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v klinických štúdiách.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Netupitant:

Žiadne časté nežiaduce reakcie nemožno pripísať netupitantu, novej zložke fixnej kombinácie.

Palonosetrón:

V súvislosti s použitím 0,75 mg palonosetrónu boli hlásené prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Okrem toho boli ako nežiaduce reakcie s perorálnym palonosetrónom hlásené opuch očí, dyspnoe a myalgia, ktoré však neboli pozorované počas vývoja kombinácie netupitantu a palonosetrónium-chloridu. Všetky tieto reakcie boli menej časté.

Veľmi zriedkavé prípady anafylaxie, anafylaktických/anafylaktoidných reakcií a šoku boli hlásené pri použití intravenózneho palonosetrónu po uvedení lieku na trh. Prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, svrbenie, angioedém, nízky krvný tlak, tieseň v oblasti hrdla a hrudi, dyspnoe, stratu vedomia.

Prípady serotonínového syndrómu boli hlásené pri užívaní samotného palonosetrónu. Tieto prejavy môžu zahŕňať tras, nepokoj, potenie, myoklonické pohyby, hypertóniu a horúčku.

Bezpečnostný profil Akynzea prášku na infúzny koncentrát 235 mg/0,25 mg bol podobný, ako sa pozoroval u tvrdých kapsúl Akynzea 300 mg/0,5 mg.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Na základe skúseností so zdravými jedincami vystavenými perorálne podávanému netupitantu v dávke 600 mg v kombinácii s palonosetrónom v dávke 1,50 mg sú potenciálne akútne príznaky predávkovania bolesť hlavy, závraty, zápcha, úzkosť, palpitácie, euforická nálada a bolesť v nohách. V prípade predávkovania sa má tento liek vysadiť a má sa poskytnúť všeobecná podporná liečba a monitorovanie. Vzhľadom k antiemetickému účinku netupitantu a palonosetrónu, vracanie vyvolané liekom nemusí byť účinné. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili. Avšak vzhľadom na veľký distribučný objem palonosetrónu a netupitantu je nepravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonisty serotonínu (5-HT₃);

ATC kód: A04AA55

Mechanizmus účinku

Netupitant je selektívny antagonista receptorov pre ľudskú substanciu P/neurokinín 1 (NK₁).

Fosnetupitant je preliečivom netupitantu a po intravenóznom podaní sa rýchlo konvertuje na netupitant (pozri časť 5.2).

Palonosetrón je antagonista 5-HT₃ receptora so silnou väzbovou afinitou pre tento receptor a malou alebo žiadnou afinitou k iným receptorom. Chemoterapeutické liečivá spôsobujú nauzeu a vracanie stimuláciou uvoľňovania serotonínu z enterochromafinných buniek tenkého čreva. Serotonín potom aktivuje 5-HT₃ receptory lokalizované na vagových aferentných vláknach, a tak spúšťa reflex vracania.

Oneskorená eméza bola spojená s aktiváciou receptorov neurokinínu 1 (NK₁) z rodiny tachykinínov (široko distribuovaných v centrálnom a periférnom nervovom systéme) substanciou P. Ako je preukázané v *in vitro* a *in vivo* štúdiách, netupitant inhibuje odpovede sprostredkované substanciou P.

Bolo preukázané, že netupitant prechádza hematoencefalickou bariérou s obsadením receptora NK₁ v striate 92,5 %; 86,5 %; 85,0 %; 78,0 % a 76,0 % po 6, 24, 48, 72 a 96 hodinách, v uvedenom poradí, po podaní 300 mg netupitantu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch samostatných pivotných štúdiách bolo preukázané, že perorálne podanie Akynzea v kombinácii s dexametazónom pomáha prevencii akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko a stredne emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

Štúdia vysoko emetogénnej chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy - HEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdii u 694 pacientov, bola účinnosť a bezpečnosť jednorazových dávok perorálneho netupitantu v kombinácii s perorálnym palonosetrónom porovnávaná s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí podstúpili režim chemoterapie zahŕňajúci cisplatinu (medián dávky = 75 mg/m²). Účinnosť Akynzea bola vyhodnotená u 135 pacientov, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku (netupitant 300 mg a palonosetrón 0,5 mg), a u 136 pacientov, ktorí dostali samotný perorálny palonosetrón 0,5 mg.

Liečebné režimy pre skupiny s Akynzeom a palonosetrónom 0,5 mg sú zobrazené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: Režim perorálnej antiemetickej liečby — HEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 4. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Dexametazón 8 mg raz denne
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Dexametazón 8 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera úplnej odpovede (*complete response - CR*) (definovaná ako žiadne epizódy vracania, žiadna záchranná medikácia) počas 120 hodín (celková fáza) po začatí podávania vysoko emetogénnej chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze cisplatiny s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď			
Celková fáza [§]	89,6	76,5	0,004
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [†]	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza [†]	90,4	80,1	0,018
Žiadne vracanie			

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Akútna fáza	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza	91,9	80,1	0,006
Celková fáza	91,1	76,5	0,001
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	98,5	93,4	0,050
Oneskorená fáza	90,4	80,9	0,004
Celková fáza	89,6	79,4	0,021

‡ Akútna fáza: 0 až 24 hodín po liečbe cisplatinou.

† Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

§ Celková: 0 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

Štúdia stredne emetogénnej chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy - MEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii superiority bola účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky Akynzeo porovnávaná s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu 0,5 mg u onkologických pacientov, ktorí mali naplánovaný prvý chemoterapeutický cyklus na báze antracyklínu a cyklofosfamidu na liečbu solídneho malígneho tumoru. V čase štúdie boli chemoterapeutické režimy na báze antracyklínu-cyklofosfamidu považované za stredne emetogénne. Posledné pokyny aktualizovali tieto režimy na vysoko emetogénne. Všetci pacienti dostali jednorazovú perorálnu dávku dexametazónu.

Tabuľka 4: Režim perorálnej antiemetickej liečby – MEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 3. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Žiadna antiemetická liečba
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Žiadna antiemetická liečba

Po ukončení 1. cyklu mali pacienti možnosť zúčastniť sa viacerých cyklov chemoterapie v predĺžení štúdie, pričom dostávali rovnakú liečbu ako bola daná v 1. cykle. Pre žiadneho pacienta nebol vopred stanovený limit počtu opakovaných po sebe nasledujúcich cyklov. Celkovo 1450 pacientov (Akynzeo n=725; palonosetrón n=725) dostávalo skúmané lieky. Z nich 1438 pacientov (98,8 %) dokončilo 1. cyklus a 1286 pacientov (88,4 %) pokračovalo v liečbe v ďalších cykloch chemoterapie. Celkovo 907 pacientov (62,3 %) dokončilo predĺženie štúdie s viacerými cyklami chemoterapie až do maximálne ôsmich liečebných cyklov.

Celkovo 724 pacientov (99,9 %) bolo liečených cyklofosfamidom. Všetci pacienti boli dodatočne liečení buď s doxorubicínom (68,0 %) alebo epirubicínom (32,0 %).

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera CR v oneskorenej fáze, 25-120 hodín po začatí podávania chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 5 nižšie.

Tabuľka 5: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze antracyklínu a cyklofosfamidu s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus

	Akynzeo N=724 %	Palonosetrón 0.5 mg N=725 %	p-hodnota*
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď			
Oneskorená fáza [†]	76,9	69,5	0,001
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [‡]	88,4	85,0	0,047
Celková fáza [§]	74,3	66,6	0,001
Žiadne vracanie			
Akútna fáza	90,9	87,3	0,025
Oneskorená fáza	81,8	75,6	0,004
Celková fáza	79,8	72,1	<0,001
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	87,3	87,9	N.S.
Oneskorená fáza	76,9	71,3	0,014
Celková fáza	74,6	69,1	0,020

* p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszelovho testu, rozdelená podľa vekovej kategórie a kraja.

[‡]Akútna fáza: 0 až 24 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[†]Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[§]Celková fáza: 0 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

Pacienti pokračovali vo viacerých cykloch chemoterapie v predĺžení štúdie až do 7 ďalších cyklov. Antiemetická aktivita Akynzea bola zachovaná po celú dobu opakovaných cyklov u tých pacientov, ktorí pokračovali v každom z viacerých cyklov.

Vplyv nauzey a vracania na každodenný život pacienta bol hodnotený pomocou dotazníka FLIE (*Functional Living Index–Emesis*). Podiel pacientov celkovo bez vplyvu na každodenný život bol o 6,3 % vyšší (p-hodnota = 0,005) v skupine s Akynzeom (78,5 %) ako v skupine s palonosetrónom (72,1%).

Štúdia bezpečnosti viacerých cyklov u pacientov dostávajúcich buď vysoko emetogénnu chemoterapiu alebo stredne emetogénnu chemoterapiu

V samostatnej štúdii bolo celkovo 413 pacientov, ktorí podstúpili počiatočné a opakované cykly chemoterapie (zahŕňajúce režimy karboplatiny, cisplatny, oxaliplatiny a doxorubicínu), randomizovaných buď do skupiny užívajúcej Akynzeo (n=309) alebo aprepitant a palonosetrón (n=104). Bezpečnosť a účinnosť boli zachované po celú dobu všetkých cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Akynzeom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou v súlade so schváleným výskumným

pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Netupitant

Údaje o absolútnej biologickej dostupnosti netupitantu u ľudí nie sú k dispozícii; na základe údajov z dvoch štúdií s intravenóznym netupitantom sa biologická dostupnosť odhaduje na viac ako 60 %. V štúdiách jednorazovej perorálnej dávky bol netupitant merateľný v plazme od 15 minút do 3 hodín po podaní. Plazmatické koncentrácie nasledovali proces absorpcie prvého rádu a dosiahli C_{max} po približne 5 hodinách. Pri dávkach od 10 mg do 300 mg došlo k supra-porcionálnemu zvýšeniu parametrov C_{max} a AUC.

U 82 zdravých jedincov, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka netupitantu 300 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (priemer $\pm$ SD), medián času do maximálnej koncentrácie 5,25 hodín a AUC $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/ml. V sumárnej analýze mali ženy vyššiu expozíciu netupitantu v porovnaní s mužmi, C_{max} bolo 1,31-násobne vyššie, AUC 1,02-násobne vyššie a polčas 1,36-násobne vyšší.

Po jedle s vysokým obsahom tuku sa AUC_{0-∞} a C_{max} netupitantu zvýšili 1,1-násobne a 1,2-násobne, v uvedenom poradí.

Fosnetupitant

Po jednorazovom podaní dávky Akynzea formou 30-minútovej infúzie zdravým osobám a pacientom s nádorovým ochorením dosiahol fosnetupitant C_{max} na konci infúzie, so zdanlivým terminálnym polčasom kratším ako 1 hodina. V priebehu 30 minút trvania infúzie sa koncentrácia fosnetupitantu znížila na menej ako 1 % C_{max} . Farmakokinetické parametre netupitantu a palonosetrónu boli podobné tým, ktoré sa pozorovali po podaní tvrdých kapsúl Akynzea 300 mg/0,5 mg.

Tabuľka 6: Farmakokinetické parametre (priemer a CV%) po jednorazovom podaní Akynzea prášku na infúzny koncentrát u zdravých dobrovoľníkov (*healthy volunteers*, HVs) a u pacientov s nádorovým ochorením

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetrón ²
C_{max} (ng/ml)	HVs	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacienti	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max} ¹ (hod)	HVs	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Pacienti	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*hod/ml)	HVs	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Pacienti	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (hod)	HVs	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacienti	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ medián (min-max); ² i.v. bolus u HVs

C_{max} a AUC fosnetupitantu boli nižšie u pacientov ako u zdravých osôb, hoci systémové expozície netupitantu boli porovnateľné.

U zdravých osôb sa pri systémovej expozícii fosnetupitantu so vzostupom dávky fosnetupitantu od 17,6 do 353 mg pozoroval dávke primeraný vzostup.

Palonosetrón

Po perorálnom podaní sa palonosetrón dobre absorbuje s absolútnou biologickou dostupnosťou 97 %. Po jednorazových perorálnych dávkach pomocou tlmivého roztoku boli priemerné maximálne koncentrácie palonosetrónu (C_{max}) a plocha pod krivkou závislosti

koncentrácie a času ($AUC-\infty$) priamo úmerné dávke v dávkovacom rozmedzí 3,0 až 80 $\mu\text{g/kg}$ u zdravých dobrovoľníkov.

U 36 zdravých mužov a žien, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka palonosetrónu 0,5 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia palonosetrónu ($C_{\max}$) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (priemer $\pm$ SD) a čas do maximálnej koncentrácie ($T_{\max}$) bol $5,1 \pm 1,7$ hodín. U žien ($n=18$) bolo priemerné AUC o 35 % vyššie a priemerné $C_{\max}$ o 26 % vyššie ako u mužov ($n=18$). U 12 pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka kapsúl palonosetrónu 0,5 mg jednu hodinu pred chemoterapiou, bolo $C_{\max}$ $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a $T_{\max}$ $5,1 \pm 5,9$ hodín. AUC bolo o 30 % vyššie u pacientov s nádorovým ochorením ako u zdravých jedincov. Jedlo s vysokým obsahom tukov neovplyvňovalo $C_{\max}$ a AUC perorálneho palonosetrónu.

Distribúcia

Netupitant

Po jednorazovej perorálnej dávke 300 mg u pacientov s nádorovým ochorením bolo rozmiestnenie netupitantu charakterizované modelom dvoch kompartmentov s odhadovaným mediánom systémového klírensu 20,5 l/h a veľkým distribučným objemom v centrálnom kompartmente (486 l). Pri koncentráciách od 10 do 1500 ng/ml sa > 99 % netupitantu a jeho dvoch hlavných metabolitov M1 a M3 viaže na plazmatické bielkoviny. Tretí hlavný metabolit M2 sa viaže na plazmatické bielkoviny > 97%.

Fosnetupitant

Priemerný ($\pm$ SD) distribučný objem (V_z) fosnetupitantu u zdravých osôb a u pacientov bol 124 ± 76 l a 296 ± 535 l, v tomto poradí. Väzba fosnetupitantu na bielkoviny ľudskej krvnej plazmy bola 92 % pri 1 mikromole a 95% pri 10 mikromoloch. Rozsah voľnej frakcie bol od 5 % do 8 %.

Palonosetrón

Palonosetrón má distribučný objem približne $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Netupitant

Pri perorálnych dávkach netupitantu 30 mg a vyšších boli v ľudskej plazme detekované tri metabolity (desmetyl derivát M1; derivát N-oxidu M2; derivát hydroxymetylu M3). *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme netupitantu sa podieľajú CYP3A4 a v menšej miere aj CYP2D6 a CYP2C9. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg netupitantu sa stredný pomer netupitantu v plazme/ plazmatickej rádioaktivity pohyboval v rozmedzí od 0,13 do 0,49 počas 96 hodín po podaní dávky. Pomery boli časovo závislé s postupným znižovaním hodnôt počas 24 hodín po podaní dávky, čo naznačuje, že netupitant je rýchlo metabolizovaný. Priemerné hodnoty $C_{\max}$ boli približne 11 %, 47 % a 16 % z materskej látky pre M1, M2 a M3 v uvedenom poradí; M2 mala najnižšiu AUC vzhľadom k materskej látke (14 %), zatiaľ čo AUC pre M1 a M3 boli približne 29 % a 33 % z materskej látky, v uvedenom poradí. Preukázalo sa, že všetky metabolity M1, M2 a M3 sú farmakologicky aktívne vo zvieracom farmakodynamickom modeli, v ktorom M3 bol najúčinnjší a M2 najmenej účinný.

Fosnetupitant

Fosnetupitant sa *in vivo* metabolickou hydrolýzou rýchlo konvertuje na netupitant. U pacientov, ktorým bol intravenózne podávaný Akynzeo prášok na infúzný koncentrát

235 mg/0,25 mg, bola expozícia netupitantu 17-násobkom expozície fosnetupitantu, čo bolo stanovené pomerom ich AUC. Z uvoľneného netupitantu sa rýchlo tvorili metabolity netupitantu M1, M2 a M3. U pacientov boli expozície metabolitov M1, M2 a M3 32 %, 21 % a 28 % expozície netupitantu, čo bolo stanovené pomerom ich AUC. Mediány t_{max} pre M1, M2 a M3 boli 12, 2 a 12 hodín, v tomto poradí.

Palonosetrón

Palonosetrón je eliminovaný viacerými spôsobmi s približne 50% metabolizovaním za vzniku 2 primárnych metabolitov: N-oxid-palonosetrón a 6-S-hydroxy-palonosetrón. Každý z týchto metabolitov má menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT₃. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzýmy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6.

Eliminácia

Netupitant

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky Akynzea sa netupitant vylučuje z tela multi-exponenciálnym spôsobom so zdanlivým stredným polčasom eliminácie 88 hodín u pacientov s nádorovým ochorením. Renálny klírens nie je významným spôsobom eliminácie pre entity súvisiace s netupitantom. Priemerný podiel perorálnej dávky netupitantu vylúčený v nezmenenej forme močom je menší ako 1 %; celkovo 3,95 % a 70,7 % z rádioaktívnej dávky bolo zistených v moči a stolici, v uvedenom poradí. Približne polovica rádioaktivity podanej perorálne ako [14C]-netupitant bola zistená z moču a stolice počas 120 hodín po podaní dávky. Odhaduje sa, že eliminácia oboma spôsobmi je dokončená do 29.-30. dňa po podaní dávky.

Fosnetupitant

Po intravenóznom podávaní Akynzea prášku na infúzny koncentrát 235 mg/0,25 mg klesali plazmatické koncentrácie fosnetupitantu v súlade s bioexponenciálnym profilom. Tridsať minút po ukončení infúzie bola priemerná koncentrácia fosnetupitantu v plazme menej ako 1 % C_{max} .

Palonosetrón

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 0,75 mg [14C]-palonosetrónu šiestim zdravým jedincami sa 85 % až 93 % celkovej rádioaktivity vylúčilo do moču a 5 % až 8 % sa vylúčilo stolicou. Množstvo nezmeneného palonosetrónu vylúčeného močom predstavovalo približne 40 % podanej dávky. U zdravých jedincov, ktorým sa podávali kapsuly palonosetrónu 0,5 mg, bol terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) palonosetrónu 37 ± 12 hodín (priemer $\pm$ SD) a u pacientov s nádorovým ochorením bol $t_{1/2}$ palonosetrónu 48 ± 19 hodín. Po jednorazovej dávke približne 0,75 mg intravenózneho palonosetrónu bol celkový telový klírens palonosetrónu u zdravých jedincov 160 ± 35 ml/hod/kg (priemer $\pm$ SD) a renálny klírens $66,5 \pm 18,2$ ml/hod/kg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Netupitant

Maximálne koncentrácie a celková expozícia netupitantu sa zvýšili u jedincov s miernou (n=8), stredne závažnou (n=8) a závažnou (n=2) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami, aj napriek výraznej individuálnej variabilite u jedincov s poruchou

funkcie pečene aj u zdravých jedincov. Expozícia netupitantu ($C_{\max}$, AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) bola v porovnaní so zdravými jedincami o 11 %, 28 % a 19 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, a o 70 %, 88 % a 143 % vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Úprava dávky nie je nevyhnutná u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh skóre ≥ 9) sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Palonosetrón

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Zatiaľčo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

Porucha funkcie obličiek

Netupitant

Na vyhodnotenie netupitantu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek vykonané žiadne špecifické štúdie. V štúdií ADME sa menej ako 5 % celého materiálu súvisiaceho s netupitantom vylúčilo močom a menej ako 1% dávky netupitantu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom, a preto by bola akákoľvek akumulácia netupitantu alebo metabolitov po jednorazovej dávke zanedbateľná. Okrem toho štúdia populačnej farmakokinetiky nepreukázala súvislosť medzi farmakokinetickými parametrami netupitantu a markermi renálnej dysfunkcie.

Palonosetrón

Mierna až stredná porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Závažné poškodenie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov. Preto sa môže Akynzeo podávať pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky.

Ani netupitant ani palonosetrón neboli hodnotení u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Palonosetrón

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej depolarizácie a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu. Degenerácia semenotvorného epitelu bola spájaná s palonosetrónom v štúdií toxicity u potkanov po opakovanej perorálnej dávke počas jedného mesiaca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6). Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 15-násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a liek je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

Netupitant a kombinácia s palonosetrónom

Účinky v predklinických štúdiách založené na farmakologickej bezpečnosti a toxicite po jednorazovej a opakovanej dávke sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Fosfolipidóza (penové makrofágy) bola pozorovaná po opakovaných podaniach netupitantu u potkanov a psov. Účinky boli reverzibilné alebo parciálne reverzibilné po období rekonvalescencie. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Predklinické štúdie ukazujú, že netupitant a jeho metabolity a kombinácia s palonosetrónom môžu iba pri veľmi vysokých koncentráciách blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej/komorovej de-polarizácie a re-polarizácie a predlžujú trvanie akčného potenciálu. Reprodukčné štúdie s netupitantom u zvierat nepreukazujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Zvýšený výskyt polohových fetálnych abnormalít končatín a labiek, fúzia sternebra a agenéza prídavného pľúcneho laloka boli pozorované po každodennom podávaní netupitantu u králikov v dávke 10 mg/kg/deň alebo vyššej počas obdobia organogenézy. V pilotnej štúdii u králikov zameranej na zistenie rozmedzia dávky boli u štyroch plodov z jedného vrhu pozorované rázštep podnebia, mikroftalmia a afakia v skupine s dávkou 30 mg/kg/deň. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. K dispozícii nie sú žiadne údaje zo štúdií na zvieratách s netupitantom v súvislosti s transplacentárnym prenosom a laktáciou. Netupitant nie je mutagénny.

Fosnetupitant

Denné intravenózne podávanie fosnetupitantu potkanom (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 3-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) počas obdobia organogenézy spôsobovalo oneskorenú osifikáciu lonovej kosti. Pri dennom podávaní potkanom až do 13 mg/kg fosnetupitantu (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 2-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) sa nepozoroval žiadny vplyv na embryofetálny vývoj. Kvôli obmedzenej systémovej expozícii fosnetupitantu u gravidných potkanov nie je možné porovnať expozície fosnetupitantu na základe AUC u potkanov a u ľudí. Počas obdobia organogenézy sa pri dennom intravenóznom podávaní fosnetupitantu králikom v dávke 6 mg/kg/deň a viac (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 9-násobku ľudskej AUC fosnetupitantu a 0,4-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) pozoroval vzostup resorpcií. Pri dávke 3 mg/kg/deň (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 5,4-násobku ľudskej AUC fosnetupitantu a 0,4-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) sa u králikov nepozorovali žiadne účinky. Denné intravenózne podávanie 39 mg/kg/deň fosnetupitantu potkanom (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 3-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) počas organogenézy a laktácie spôsobovalo nižšiu telesnú hmotnosť potomkov pri pôrode a počas dozrievania a oneskorený telesný vývoj (oddelovanie ušných boltcov, otváranie očí a oddelenie prepúcia). Tieto účinky boli spojené s materskou toxicitou (znížený prírastok hmotnosti a príjem potravy). Pri dávke 13 mg/kg/deň (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 2-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) sa na potomkoch a samiciach nepozorovali žiadne účinky.

Kombinácia fosnetupitant – palonosetrón

Intravenózne a intraarteriálne podanie králikom: z klinických prejavov sa pozoroval veľmi slabý až mierny erytém. Pri mikroskopickom vyšetrení sa nepozorovali žiadne zmeny. Paravenózne podanie králikom (necielená klinická cesta/nesprávne podanie): z klinických prejavov sa pozorovali veľmi slabý až mierny erytém a veľmi slabý opuch. Z mikroskopického vyšetrenia boli hlásené chronický zápal (mierny až stredne závažný), epidermálna hyperplázia kože (minimálna až mierna).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
edetát disodný (E386)
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (E507) (1M na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Akynzeo prášok na infúzny koncentrát nie je kompatibilný so žiadnymi roztokmi, ktoré obsahujú dvojhvalentné katióny (napr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), vrátane Hartmanovho roztoku a Ringerovho roztoku.

Pokiaľ sa nepreukáže kompatibilita, Akynzeo prášok na infúzny koncentrát sa nesmie podať v infúzii súčasne alebo v zmesi s inými intravenóznymi látkami, aditívami alebo liekmi. Ak sa pre následné infúzie viacerých rôznych liekov používa rovnaká intravenózna súprava, súprava sa má pred a po infúzii Akynzea prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Rekonštituovaný a zriedený roztok uchovávať pri teplote do 25 °C.

Liek sa má zriediť hneď po rekonštitúcii. Preukázalo sa, že chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita po rekonštitúcii a zriedení pri teplote 25 °C je 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové sklenené injekčné liekovky s objemom 50 ml, s gumovou zátkou s priemerom 20 mm a hliníkovým pečatným viečkom s priemerom 20 mm.
Balenie po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Akynzeo sa pred podaním musí rekonštituovať a zriediť.

Príprava Akynzea

Krok 1	Asepticky do injekčnej liekovky vstrieňte 20 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zabezpečte, aby sa riediaci roztok pridával do injekčnej liekovky pozdĺž steny injekčnej liekovky a nepridával sa striekaním, aby sa predišlo peneniu. S injekčnou liekovkou jemne pokrúžte po dobu 3 minút. Prášok sa musí rozpustiť pred nariadením roztoku v infúznom vaku.
Krok 2	Aseptickým spôsobom pripravte infúznú fľašu alebo vak naplnený 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
Krok 3	Riedenie sa má uskutočniť okamžite po rekonštitúcii (podľa kroku 1). Z injekčnej liekovky s liekom AKYNZEO asepticky nasajte všetok objem rekonštituovaného roztoku a preneste ho do infúznej fľaše alebo vaku s obsahom 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pričom získate celkový objem 50 ml.
Krok 4	Infúznú fľašu alebo vak jemne obracajte až do úplného rozpustenia.
Krok 5	Pred podaním skontrolujte v konečnom zriedenom roztoku prítomnosť častíc a zmenu farby. Ak spozorujete častice a/alebo zmenu farby, infúznú fľašu alebo vak zlikvidujte.

Akynzeo sa nesmie rekonštituovať alebo miešať s roztokmi, u ktorých nebola stanovená fyzikálna a chemická kompatibilita (pozri časť 6.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/15/1001/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. mája 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu (ako chloridu hydrochloridu), čo zodpovedá 197,5 mg netupitantu, a 0,25 mg palonosetrónu (ako palonosetrónium-chloridu).

Každý ml koncentráту na roztok obsahuje 11,75 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 9,87 mg netupitantu, a 0,0125 mg palonosetrónu.

Po zriedení 1 ml roztoku obsahuje 4,7 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 3,95 mg netupitantu, a 0,005 mg palonosetrónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 24,4 mg sodíka.

Po zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), konečný roztok obsahuje približne 202 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akynzeo je indikovaný dospelým na:

- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou na báze cisplatiny;
- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 235 mg/0,25 mg (zriedený obsah koncentrátu v jednej injekčnej liekovke) podaná ako infúzia v trvaní 30 minút, so začiatkom podania približne 30 minút pred začiatkom každého cyklu chemoterapie (pozri časť 6.6).

Na konci infúzie sa má infúzna súprava prepláchnuť tým istým nosným roztokom, aby sa zabezpečilo úplné podanie lieku.

Odporúčaná perorálna dávka dexametazónu má byť znížená približne o 50 % pri súčasnom podávaní s kombináciou fosnetupitantu a palonosetrónium-chloridu (pozri časť 4.5 a plán podávania v klinických štúdiách v časti 5.1).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná. Pri používaní tohto lieku u pacientov starších ako 75 rokov je potrebná opatrnosť vzhľadom na dlhý polčas účinných látok a obmedzené skúsenosti v tejto populácii.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek nevyhnutná. Vylučovanie netupitantu obličkami je zanedbateľné. Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje farmakokinetické parametre palonosetrónu. Pri závažnej poruche funkcie obličiek sa celková systémová expozícia intravenózneho palonosetrónu zvýšila približne o 28% v porovnaní so zdravými jedincami. Farmakokinetika palonosetrónu alebo netupitantu nebola skúmaná u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcom hemodialýzu a k dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti kombinácie fosnetupitantu a palonosetrónium-chloridu u týchto pacientov. Preto je u týchto pacientov vhodné vyhnúť sa použitiu lieku.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5-8) nevyhnutná. U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (Child Pugh skóre ≥ 9) existujú len obmedzené údaje. Keďže použitie u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene môže byť spojené so zvýšenou expozíciou netupitantu, tento liek sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Akynzea u detí vo veku 1 mesiac až menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek sa podáva intravenózne. Prednostne sa má intravenózne podanie uskutočniť priebežnou intravenóznou infúziou v trvaní 30 minút (pozri časť 6.6).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zápcha

Keďže palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom, pacienti s anamnézou zápchy alebo prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po jeho podaní sledovaní (pozri časť 4.8).

Serotonínový syndróm

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri použití 5-HT₃ antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými serotonérgickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými serotonínovému syndrómu sa odporúča vhodné pozorovanie (pozri časť 4.8).

Predĺženie QT intervalu

U dospelých mužských a ženských zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná EKG štúdia s perorálnym netupitantom v dávke 200 mg alebo 600 mg podávaným v kombinácii s perorálnym palonosetrónom v dávke 0,5 mg alebo 1,5 mg, v uvedenom poradí. Štúdia nepreukázala žiadne klinicky významné účinky na parametre EKG: najväčší bodový odhad korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bol 7,0 ms (horná hranica jednostranného 95% intervalu spoľahlivosti 8,8 ms), pozorovaný 16 hodín po podaní supratherapeutických dávok (600 mg netupitantu a 1,5 mg palonosetrónu). Horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti bodových odhadov korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bola neustále v rámci 10 ms vo všetkých časových bodoch počas 2 dní po podaní skúmaného lieku.

Vzhľadom k tomu, že kombinácia netupitantu a palonosetrónium-chloridu obsahuje antagonistu 5-HT₃ receptora, pri súbežnom užívaní s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, alebo u pacientov, ktorí majú, alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, je potrebná opatrnosť. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, elektrolytových abnormalít, kongestívneho srdcového zlyhania, bradyarytmií, porúch prevodového systému srdca a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia majú byť upravené pred podaním.

Tento liek sa nemá používať na prevenciu nauzey a vracania v dňoch nasledujúcich po chemoterapii, ak jeho podanie nesúvisí s podávaním inej chemoterapie.

Nemá sa používať po chemoterapii na liečbu nauzey a vracania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť, keďže u týchto pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov súčasne užívajúcich perorálne podávané liečivá, ktoré sú metabolizované primárne prostredníctvom CYP3A4 a ktoré majú úzke terapeutické rozmedzie (pozri časť 4.5).

Chemoterapeutiká, ktoré sú substrátmi CYP3A4

Netupitant je stredne silný inhibítor CYP3A4 a môže zvýšiť expozíciu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, napr. docetaxelu (pozri časť 4.5). Preto majú byť pacienti monitorovaní pre zvýšenú toxicitu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, vrátane irinotekanu. Okrem toho môže netupitant ovplyvniť aj účinnosť chemoterapeutík, ktoré potrebujú aktiváciu metabolizmom CYP3A4.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje približne 24,4 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,22 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Po zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), konečný roztok obsahuje približne 202 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 10,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Pri intravenóznom podaní sa fosnetupitant rýchlo konvertuje na netupitant.

Výskyt interakcií s inými liekmi po intravenóznom podaní fosnetupitantu sa predpokladá s liečivami, ktoré interagujú s perorálne podávaným netupitantom. Nasledujúca informácia bola odvodená zo štúdií uskutočnených s perorálne podávaným netupitantom a štúdií uskutočnených s intravenózne podaným fosnetupitantom.

U ľudí je netupitant eliminovaný prevažne pečňovým metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4 s okrajovým vylučovaním obličkami. V dávke 300 mg je netupitant u ľudí substrátom a stredne silným inhibítorom CYP3A4. Palonosetrón je eliminovaný z tela dvoma spôsobmi, prostredníctvom obličiek a metabolických dráh, pričom druhý uvedený spôsob je sprostredkovaný mnohopočetnými enzýmami CYP. Palonosetrón je metabolizovaný prevažne CYP2D6 s malým podielom izoenzýmov CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzým cytochrómu P450.

Interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom

Žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom neboli pozorované.

Interakcie so substrátmi CYP3A4

Dexametazón

Súčasné jednorazové perorálne podanie dávky 300 mg netupitantu alebo jednorazové intravenózne podanie dávky 235 mg fosnetupitantu s dexametazónovým režimom (20 mg 1. deň, následne 8 mg dvakrát denne 2. až 4. deň) významne zvýšilo expozíciu dexametazónu, úmerne času a dávke. Pri súčasnom podaní 300 mg netupitantu alebo 235 mg fosnetupitantu sa AUC_{84-∞} (4. deň) dexametazónu zvýšila 2,4-násobne. Farmakokinetický profil netupitantu ostal nezmenený pri podaní v kombinácii s dexametazónom.

Z tohto dôvodu sa dávka perorálneho dexametazónu má znížiť približne o 50 % pri súčasnom podaní s kombináciou fosnetupitantu a palonosetrónium-chloridu (pozri časť 4.2).

Chemoterapeutiká (docetaxel, etopozid, cyklofosfamid)

Expozícia docetaxelu a etopozidu sa pri súčasnom perorálnom podaní kapsulí netupitantu/palonosetrónu zvýšila o 37 % a 21 %, v uvedenom poradí. Po súčasnom podaní s netupitantom nebol u cyklofosfamidu pozorovaný zhodný účinok.

Perorálna antikoncepcia

Pri podaní s jednorazovou perorálnou dávkou 60 µg etinylestradiolu a 300 µg levonorgestrelu nemalo perorálne podanie kapsulí netupitantu/palonosetrónu žiadny významný vplyv na AUC etinylestradiolu a zvýšilo AUC levonorgestrelu 1,4-násobne; klinické účinky na účinnosť

hormonálnej antikoncepcie sú nepravdepodobné. Neboli pozorované žiadne významné zmeny farmakokinetiky netupitantu a palonosetrónu.

Erytromycín a midazolam

Pri súčasnom podaní s perorálne podaným netupitantom sa expozícia erytromycínu aj midazolamu zvýšila približne 1,3 a 2,4-násobne, v uvedenom poradí. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné. Farmakokinetický profil netupitantu nebol ovplyvnený pri súčasnom podaní midazolamu ani erytromycínu. Pri súčasnom podávaní s kombináciou netupitantu a palonosetrónium-chloridu je potrebné vziať do úvahy možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (alprazolamu, triazolamu).

Serotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady serotonínového syndrómu pri súčasnom užívaní 5-HT₃ antagonistov a iných serotonínergických liekov (vrátane SSRI, ako je fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram, a SNRI, ako je venlafaxín alebo duloxetín) (pozri časť 4.4).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A4, preto súčasné podanie s liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú aktivitu CYP3A4, môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie netupitantu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom). Okrem toho sa má tento liek používať s opatrnosťou u pacientov súčasne užívajúcich perorálne podávané liečivá s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín.

Účinok ketokonazolu a rifampicínu

Podanie ketokonazolu, inhibítora CYP3A4, s perorálne podanými kapsulami netupitantu/palonosetrónu zvýšilo AUC netupitantu 1,8-násobne a C_{max} 1,3-násobne, v porovnaní so samostatným podaním Akynzea. Súčasné podanie ketokonazolu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu.

Podanie rifampicínu, induktora CYP3A4, s perorálne podaným Akynzeom samotným znížilo AUC netupitantu 5,2-násobne a C_{max} 2,6-násobne. Súčasné podanie rifampicínu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom).

Ďalšie interakcie

Interakcie medzi fosnetupitantom/palonosetrónom, koncentrátom na infúzny roztok, a liekmi, ktoré sú substrátom P-gp, sú nepravdepodobné. Netupitant nie je substrátom P-gp. Pri podaní netupitantu na 8. deň 12-dňového režimu digoxínu, neboli pozorované žiadne zmeny farmakokinetiky digoxínu.

Inhibícia efluxného transportéra BCRP fosnetupitantom, netupitantom a jeho metabolitmi je nepravdepodobná a ak sa objaví, má vzácne klinický význam.

Údaje *in vitro* ukazujú, že fosnetupitant inhibuje UGT2B7/UGT2B15 a netupitant inhibuje UGT2B7, dôležitosť tohto účinku v klinickej praxi nie je stanovená. Pri kombinácii netupitantu a fosnetupitantu s perorálnymi substrátmi tohto enzýmu (napr. zidovudín, kyselina valproová, morfín) sa preto odporúča opatrnosť.

Údaje *in vitro* naznačujú, že netupitant inhibuje eflux pomocou BCRP. Klinický význam tohto účinku nie je stanovený.

Údaje *in vitro* ukazujú, že netupitant je inhibítorom P-gp. V štúdií vykonanej u zdravých dobrovoľníkov nemal netupitant vplyv na expozíciu digoxínu, substrátu P-gp, pričom zvýšil svoju $C_{\max}$ 1,09-násobne [90%CI 0,9-1,31]. Nie je vylúčené, že tento vplyv môže byť zreteľnejší a potom klinicky významný u pacientov s nádorovým ochorením, predovšetkým u tých s abnormálnou funkciou obličiek. Preto sa pri použití netupitantu v kombinácii s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp, ako sú dabigatran alebo kolchicín, odporúča opatrnosť.

Farmakodynamické interakcie

Akynzeo obsahuje antagonistu 5-HT₃ receptora, palonosetrón, ktorý môže zväčšiť predĺženie QT intervalu. Preto sa má zachovať opatrnosť pri súbežnom použití liekov, ktoré zväčšujú QT interval, vrátane, ale bez obmedzenia na: levofloxacín, amtryptylín, alfuzosín, azitromycín, oxid arzenitý (pozri časť 4.4).

Navyše sa opatrnosť odporúča v prípade súbežného podávania fosnetupitantu/palonosetrónu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú hypokalémiu, ako je ampicilín, albuterol, terbutalín, furosemid, tiazidy, alebo s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu, ako sú beta-blokátory, verapamil, diltiazem, digitalis a antiarytmiká.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú byť počas liečby kombináciou fosnetupitantu/palonosetrónu, koncentráty na infúzny roztok, tehotné alebo nesmú otehotnieť. U všetkých žien pred menopauzou má byť pred liečbou vykonaný tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do jedného mesiaca po ukončení liečby týmto liekom.

Gravidita

Fosnetupitant

Nie sú k dispozícii údaje o použití fosnetupitantu alebo netupitantu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane teratogénnych účinkov u králikov bez bezpečnostného rozmedzia (pozri časť 5.3).

Palonosetrón

Nie sú k dispozícii údaje o použití palonosetrónu u gravidných žien. Údaje získané od zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky palonosetrónu z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Akynzeo je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa palonosetrón alebo netupitant vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Akynzeo sa nemá používať počas dojčenia. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby týmto liekom a po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke.

Fertilita

Fosnetupitant

V štúdiách na zvieratách nebol pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu.

Palonosetrón

V štúdiu na potkanoch bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Akynzeo má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže môže vyvolať závraty, somnolenciu alebo únavu, pacienti by mali byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto symptómy objavia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Časté nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s Akynzeom boli bolesť hlavy (3,6 %), zápcha (3,0 %) a únava (1,2 %). Žiadny z týchto účinkov nebol vážny.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa MedDRA tried orgánových systémov a frekvencie.

Pre klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledujúca konvencia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$),

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

Neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>			Cystitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Neutropénia	Leukopénia
		Leukocytóza	Lymfocytóza
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Znížená chuť do jedla	Hypokalémia
<i>Psychické poruchy</i>		Nespavosť	Akútna psychóza
			Zmeny nálady
			Porucha spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Závrat	Hypoestézia
			Somnolencia
<i>Poruchy oka</i>			Konjunktivitída
			Rozmazané videnie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Vertigo	Tinitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		Atrioventrikulárny blok prvého stupňa	Arytmia
		Kardiomyopatia	Atrioventrikulárny blok druhého stupňa
		Poruchy vedenia vzruchu	Blokáda ľavého Tawarového ramienka
		Tachykardia	Blokáda pravého Tawarového ramienka
			Mitrálna insuficiencia
			Ischémia myokardu
			Komorové extrasystoly
<i>Poruchy ciev</i>		Hypertenzia	Sčervenanie
			Hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Čkanie	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha	Distenzia brucha	Sucho v ústach
		Bolesť brucha	Dysfágia
		Hnačka	Grganie
		Dyspepsia	Hemoroidy
		Meteorizmus	Povlečený jazyk
		Nauzea	Vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Alopécia	Erytém
		Urtikária	Pruritus
			Vyrážka
			Bolesť chrbta

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Bolesť končatín
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Asténia	Pocit horúčavy
			Nekardiogénna bolesť na hrudníku
			Abnormálna chuť lieku
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšené hladiny pečeňových transamináz	Zvýšené hladiny bilirubínu v krvi
		Zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy MB v krvi
		Predĺženie QT intervalu na EKG	Zvýšená hladina urey v krvi
			Depresie ST segmentu na EKG
			Abnormality ST-T segmentu na EKG
			Zvýšená hladina myoglobínu v krvi
			Zvýšený počet neutrofilov
			Zvýšené hladiny troponínu

Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v klinických štúdiách.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Netupitant:

Žiadne časté nežiaduce reakcie nemožno pripísať netupitantu, novej zložke fixnej kombinácie.

Palonosetrón:

V súvislosti s použitím 0,75 mg palonosetrónu boli hlásené prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Okrem toho boli ako nežiaduce reakcie s perorálnym palonosetrónom hlásené opuch očí, dyspnoe a myalgia, ktoré však neboli pozorované počas vývoja kombinácie netupitantu a palonosetrónium-chloridu. Všetky tieto reakcie boli menej časté.

Veľmi zriedkavé prípady anafylaxie, anafylaktických/anafylaktoidných reakcií a šoku boli hlásené pri použití intravenózneho palonosetrónu po uvedení lieku na trh. Prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, svrbenie, angioedém, nízky krvný tlak, tieseň v oblasti hrdla a hrudi, dyspnoe, stratu vedomia.

Prípady serotonínového syndrómu boli hlásené pri užívaní samotného palonosetrónu. Tieto prejavy môžu zahŕňať tras, nepokoj, potenie, myoklonické pohyby, hypertóniu a horúčku.

Bezpečnostný profil Akynzea koncentrátu na infúzny roztok 235 mg/0,25 mg bol podobný, ako sa pozoroval u tvrdých kapsúl Akynzea 300 mg/0,5 mg.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Na základe skúseností so zdravými jedincami vystavenými perorálne podávanému netupitantu v dávke 600 mg v kombinácii s palonosetrónom v dávke 1,50 mg sú potenciálne akútne príznaky predávkovania bolesť hlavy, závraty, zápcha, úzkosť, palpitácie, euforická nálada a bolesť v nohách. V prípade predávkovania sa má tento liek vysadiť a má sa poskytnúť všeobecná podporná liečba a monitorovanie. Vzhľadom k antiemetickému účinku netupitantu a palonosetrónu, vracanie vyvolané liekom nemusí byť účinné. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili. Avšak vzhľadom na veľký distribučný objem palonosetrónu a netupitantu je nepravdepodobné, že by bola dialýza účinnou liečbou predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonisti serotonínu (5-HT₃);

ATC kód: A04AA55

Mechanizmus účinku

Netupitant je selektívny antagonista receptorov pre ľudskú substanciu P/neurokinín 1 (NK₁).

Fosnetupitant je preliečivom netupitantu a po intravenóznom podaní sa rýchlo konvertuje na netupitant (pozri časť 5.2).

Palonosetrón je antagonista 5-HT₃ receptora so silnou väzbovou afinitou pre tento receptor a malou alebo žiadnou afinitou k iným receptorom. Chemoterapeutické liečivá spôsobujú nauzeu a vracanie stimuláciou uvoľňovania serotonínu z enterochromafinných buniek tenkého čreva. Serotonín potom aktivuje 5-HT₃ receptory lokalizované na vagových aferentných vláknach, a tak spúšťa reflex vracania.

Oneskorená eméza bola spojená s aktiváciou receptorov neurokinínu 1 (NK₁) z rodiny tachykinínov (široko distribuovaných v centrálnom a periférnom nervovom systéme) substanciou P. Ako je preukázané v *in vitro* a *in vivo* štúdiách, netupitant inhibuje odpovede sprostredkované substanciou P.

Bolo preukázané, že netupitant prechádza hematoencefalickou bariérou s obsadením receptora NK₁ v striate 92,5 %; 86,5 %; 85,0 %; 78,0 % a 76,0 % po 6, 24, 48, 72 a 96 hodinách, v uvedenom poradí, po podaní 300 mg netupitantu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch samostatných pivotných štúdiách bolo preukázané, že perorálne podanie Akynzea v kombinácii s dexametazónom pomáha prevencii akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko a stredne emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

Štúdia vysoko emetogénnej chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy - HEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdii u 694 pacientov, bola účinnosť a bezpečnosť jednorazových dávok perorálneho netupitantu v kombinácii s perorálnym palonosetrónom porovnávaná s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí podstúpili režim chemoterapie zahŕňajúci cisplatinu (medián dávky = 75 mg/m²). Účinnosť Akynzea bola vyhodnotená u 135 pacientov, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku (netupitant 300 mg a palonosetrón 0,5 mg), a u 136 pacientov, ktorí dostali samotný perorálny palonosetrón 0,5 mg.

Liečebné režimy pre skupiny s Akynzeom a palonosetrónom 0,5 mg sú zobrazené v tabuľke 2 nižšie.

Tabuľka 2: Režim perorálnej antiemetickej liečby — HEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 4. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Dexametazón 8 mg raz denne
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Dexametazón 8 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera úplnej odpovede (*complete response - CR*) (definovaná ako žiadne epizódy vracania, žiadna záchranná medikácia) počas 120 hodín (celková fáza) po začatí podávania vysoko emetogénnej chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze cisplatiny s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď			
Celková fáza [§]	89,6	76,5	0,004
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [†]	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza [†]	90,4	80,1	0,018
Žiadne vracanie			

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Akútna fáza	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza	91,9	80,1	0,006
Celková fáza	91,1	76,5	0,001
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	98,5	93,4	0,050
Oneskorená fáza	90,4	80,9	0,004
Celková fáza	89,6	79,4	0,021

‡ Akútna fáza: 0 až 24 hodín po liečbe cisplatinou.

† Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

§ Celková: 0 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

Štúdia stredne emetogénnej chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy - MEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii superiority bola účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky Akynzeo porovnávaná s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu 0,5 mg u onkologických pacientov, ktorí mali naplánovaný prvý chemoterapeutický cyklus na báze antracyklínu a cyklofosfamidu na liečbu solídneho malígneho tumoru. V čase štúdie boli chemoterapeutické režimy na báze antracyklínu-cyklofosfamidu považované za stredne emetogénne. Posledné pokyny aktualizovali tieto režimy na vysoko emetogénne. Všetci pacienti dostali jednorazovú perorálnu dávku dexametazónu.

Tabuľka 4: Režim perorálnej antiemetickej liečby – MEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 3. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Žiadna antiemetická liečba
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Žiadna antiemetická liečba

Po ukončení 1. cyklu mali pacienti možnosť zúčastniť sa viacerých cyklov chemoterapie v predĺžení štúdie, pričom dostávali rovnakú liečbu ako bola daná v 1. cykle. Pre žiadneho pacienta nebol vopred stanovený limit počtu opakovaných po sebe nasledujúcich cyklov. Celkovo 1450 pacientov (Akynzeo n=725; palonosetrón n=725) dostávalo skúmané lieky. Z nich 1438 pacientov (98,8 %) dokončilo 1. cyklus a 1286 pacientov (88,4 %) pokračovalo v liečbe v ďalších cykloch chemoterapie. Celkovo 907 pacientov (62,3 %) dokončilo predĺženie štúdie s viacerými cyklami chemoterapie až do maximálne ôsmich liečebných cyklov.

Celkovo 724 pacientov (99,9 %) bolo liečených cyklofosfamidom. Všetci pacienti boli dodatočne liečení buď s doxorubicínom (68,0 %) alebo epirubicínom (32,0 %).

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera CR v oneskorenej fáze, 25-120 hodín po začatí podávania chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 5 nižšie.

Tabuľka 5: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze antracyklínu a cyklofosfamidu s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus

	Akynzeo N=724 %	Palonosetrón 0,5 mg N=725 %	p-hodnota*
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď Oneskorená fáza [†]	76,9	69,5	0,001
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [‡]	88,4	85,0	0,047
Celková fáza [§]	74,3	66,6	0,001
Žiadne vracanie			
Akútna fáza	90,9	87,3	0,025
Oneskorená fáza	81,8	75,6	0,004
Celková fáza	79,8	72,1	<0,001
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	87,3	87,9	N.S.
Oneskorená fáza	76,9	71,3	0,014
Celková fáza	74,6	69,1	0,020

* p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszelovho testu, rozdelená podľa vekovej kategórie a kraja.

[‡] Akútna fáza: 0 až 24 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[†] Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[§] Celková fáza: 0 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

Pacienti pokračovali vo viacerých cykloch chemoterapie v predĺžení štúdie až do 7 ďalších cyklov. Antiemetická aktivita Akynzea bola zachovaná po celú dobu opakovaných cyklov u tých pacientov, ktorí pokračovali v každom z viacerých cyklov.

Vplyv nauzey a vracania na každodenný život pacienta bol hodnotený pomocou dotazníka FLIE (*Functional Living Index–Emesis*). Podiel pacientov celkovo bez vplyvu na každodenný život bol o 6,3 % vyšší (p-hodnota = 0,005) v skupine s Akynzeom (78,5 %) ako v skupine s palonosetrónom (72,1%).

Štúdia bezpečnosti viacerých cyklov u pacientov dostávajúcich buď vysoko emetogénnu chemoterapiu alebo stredne emetogénnu chemoterapiu

V samostatnej štúdii bolo celkovo 413 pacientov, ktorí podstúpili počiatočné a opakované cykly chemoterapie (zahŕňajúce režimy karboplatiny, cisplatny, oxaliplatiny a doxorubicínu), randomizovaných buď do skupiny užívajúcej Akynzeo (n=309) alebo aprepitant a palonosetrón (n=104). Bezpečnosť a účinnosť boli zachované po celú dobu všetkých cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Akynzeom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Netupitant

Údaje o absolútnej biologickej dostupnosti netupitantu u ľudí nie sú k dispozícii; na základe údajov z dvoch štúdií s intravenóznym netupitantom sa biologická dostupnosť odhaduje na viac ako 60 %. V štúdiách jednorazovej perorálnej dávky bol netupitant merateľný v plazme od 15 minút do 3 hodín po podaní. Plazmatické koncentrácie nasledovali proces absorpcie prvého rádu a dosiahli $C_{\max}$ po približne 5 hodinách. Pri dávkach od 10 mg do 300 mg došlo k supra-porcionálnemu zvýšeniu parametrov $C_{\max}$ a AUC.

U 82 zdravých jedincov, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka netupitantu 300 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) 486 ± 268 ng/ml (priemer $\pm$ SD), medián času do maximálnej koncentrácie 5,25 hodín a AUC $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/ml. V sumárnej analýze mali ženy vyššiu expozíciu netupitantu v porovnaní s mužmi, $C_{\max}$ bolo 1,31-násobne vyššie, AUC 1,02-násobne vyššie a polčas 1,36-násobne vyšší.

Po jedle s vysokým obsahom tuku sa AUC_{0-∞} a $C_{\max}$ netupitantu zvýšili 1,1-násobne a 1,2-násobne, v uvedenom poradí.

Fosnetupitant

Po jednorazovom podaní dávky Akynzea formou 30-minútovej infúzie zdravým osobám a pacientom s nádorovým ochorením dosiahol fosnetupitant $C_{\max}$ na konci infúzie, so zdanlivým terminálnym polčasom kratším ako 1 hodina. V priebehu 30 minút trvania infúzie sa koncentrácia fosnetupitantu znížila na menej ako 1 % $C_{\max}$. Farmakokinetické parametre netupitantu a palonosetrónu boli podobné tým, ktoré sa pozorovali po podaní tvrdých kapsúl Akynzea 300 mg/0,5 mg.

Tabuľka 6: Farmakokinetické parametre (priemer a CV%) po jednorazovom podaní Akynzea koncentrátnu na infúzny roztok u zdravých dobrovoľníkov (*healthy volunteers*, HVs) a u pacientov s nádorovým ochorením

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetrón ²
$C_{\max}$ (ng/ml)	HVs	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Pacienti	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$t_{\max}$ ¹ (hod)	HVs	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	Pacienti	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*hod/ml)	HVs	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Pacienti	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (hod)	HVs	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Pacienti	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ medián (min-max); ² i.v. bolus u HVs

$C_{\max}$ a AUC fosnetupitantu boli nižšie u pacientov ako u zdravých osôb, hoci systémové expozície netupitantu boli porovnateľné.

U zdravých osôb sa pri systémovej expozícii fosnetupitantu so vzostupom dávky fosnetupitantu od 17,6 do 353 mg pozoroval dávke primeraný vzostup.

Palonosetrón

Po perorálnom podaní sa palonosetrón dobre absorbuje s absolútnou biologickou dostupnosťou 97 %. Po jednorazových perorálnych dávkach pomocou tlmivého roztoku boli priemerné maximálne koncentrácie palonosetrónu ($C_{\max}$) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC-∞) priamo úmerné dávke v dávkovacom rozmedzí 3,0 až 80 µg/kg u zdravých dobrovoľníkov.

U 36 zdravých mužov a žien, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka palonosetrónu 0,5 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia palonosetrónu ($C_{\max}$) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (priemer $\pm$ SD) a čas do maximálnej koncentrácie ($T_{\max}$) bol $5,1 \pm 1,7$ hodín. U žien ($n=18$) bolo priemerné AUC o 35 % vyššie a priemerné $C_{\max}$ o 26 % vyššie ako u mužov ($n=18$). U 12 pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka kapsúl palonosetrónu 0,5 mg jednu hodinu pred chemoterapiou, bolo $C_{\max}$ $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a $T_{\max}$ $5,1 \pm 5,9$ hodín. AUC bolo o 30 % vyššie u pacientov s nádorovým ochorením ako u zdravých jedincov. Jedlo s vysokým obsahom tukov neovplyvňovalo $C_{\max}$ a AUC perorálneho palonosetrónu.

Distribúcia

Netupitant

Po jednorazovej perorálnej dávke 300 mg u pacientov s nádorovým ochorením bolo rozmiestnenie netupitantu charakterizované modelom dvoch kompartmentov s odhadovaným mediánom systémového klírensu 20,5 l/h a veľkým distribučným objemom v centrálnom kompartmente (486 l). Pri koncentráciách od 10 do 1500 ng/ml sa > 99 % netupitantu a jeho dvoch hlavných metabolitov M1 a M3 viaže na plazmatické bielkoviny. Tretí hlavný metabolit M2 sa viaže na plazmatické bielkoviny $> 97\%$.

Fosnetupitant

Priemerný ($\pm$ SD) distribučný objem (V_z) fosnetupitantu u zdravých osôb a u pacientov bol 124 ± 76 l a 296 ± 535 l, v tomto poradí. Väzba fosnetupitantu na bielkoviny ľudskej krvnej plazmy bola 92 % pri 1 mikromole a 95% pri 10 mikromoloch. Rozsah voľnej frakcie bol od 5 % do 8 %.

Palonosetrón

Palonosetrón má distribučný objem približne $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Netupitant

Pri perorálnych dávkach netupitantu 30 mg a vyšších boli v ľudskej plazme detekované tri metabolity (desmetyl derivát M1; derivát N-oxidu M2; derivát hydroxymetylu M3). *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme netupitantu sa podieľajú CYP3A4 a v menšej miere aj CYP2D6 a CYP2C9. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg netupitantu sa stredný pomer netupitantu v plazme/ plazmatickej rádioaktivity pohyboval v rozmedzí od 0,13 do 0,49 počas 96 hodín po podaní dávky. Pomery boli časovo závislé s postupným znižovaním hodnôt počas 24 hodín po podaní dávky, čo naznačuje, že netupitant je rýchlo metabolizovaný. Priemerné hodnoty $C_{\max}$ boli približne 11 %, 47 % a 16 % z materskej látky pre M1, M2 a M3 v uvedenom poradí; M2 mala najnižšiu AUC vzhľadom k materskej látke (14 %), zatiaľ čo AUC pre M1 a M3 boli približne 29 % a 33 % z materskej látky, v uvedenom poradí. Preukázalo sa, že všetky metabolity M1, M2 a M3 sú farmakologicky aktívne vo zvieracom farmakodynamickom modeli, v ktorom M3 bol najúčinnjší a M2 najmenej účinný.

Fosnetupitant

Fosnetupitant sa *in vivo* metabolickou hydrolýzou rýchlo konvertuje na netupitant. U pacientov, ktorým bol intravenózne podávaný Akynzeo koncentrát na infúzny roztok 235 mg/0,25 mg, bola expozícia netupitantu 17-násobkom expozície fosnetupitantu, čo bolo stanovené pomerom ich AUC. Z uvoľneného netupitantu sa rýchlo tvorili metabolity

netupitantu M1, M2 a M3. U pacientov boli expozície metabolitov M1, M2 a M3 32 %, 21 % a 28 % expozície netupitantu, čo bolo stanovené pomerom ich AUC. Mediány t_{max} pre M1, M2 a M3 boli 12, 2 a 12 hodín, v tomto poradí.

Palonosetrón

Palonosetrón je eliminovaný viacerými spôsobmi s približne 50% metabolizovaním za vzniku 2 primárnych metabolitov: N-oxid-palonosetrón a 6-S-hydroxy-palonosetrón. Každý z týchto metabolitov má menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT₃. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzýmy. Avšak klinické farmakokinetické parametre nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6.

Eliminácia

Netupitant

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky Akynzea sa netupitant vylučuje z tela multi-exponenciálnym spôsobom so zdanlivým stredným polčasom eliminácie 88 hodín u pacientov s nádorovým ochorením. Renálny klírens nie je významným spôsobom eliminácie pre entity súvisiace s netupitantom. Priemerný podiel perorálnej dávky netupitantu vylúčený v nezmenenej forme močom je menší ako 1 %; celkovo 3,95 % a 70,7 % z rádioaktívnej dávky bolo zistených v moči a stolici, v uvedenom poradí. Približne polovica rádioaktivity podanej perorálne ako [14C]-netupitant bola zistená z moču a stolice počas 120 hodín po podaní dávky. Odhaduje sa, že eliminácia oboma spôsobmi je dokončená do 29.-30. dňa po podaní dávky.

Fosnetupitant

Po intravenóznom podávaní Akynzea koncentrátu na infúzny roztok 235 mg/0,25 mg klesali plazmatické koncentrácie fosnetupitantu v súlade s bioexponenciálnym profilom. Tridsať minút po ukončení infúzie bola priemerná koncentrácia fosnetupitantu v plazme menej ako 1 % C_{max} .

Palonosetrón

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 0,75 mg [14C]-palonosetrónu šiestim zdravým jedincami sa 85 % až 93 % celkovej rádioaktivity vylúčilo do moču a 5 % až 8 % sa vylúčilo stolicou. Množstvo nezmeneného palonosetrónu vylúčeného močom predstavovalo približne 40 % podanej dávky. U zdravých jedincov, ktorým sa podávali kapsuly palonosetrónu 0,5 mg, bol terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) palonosetrónu 37 ± 12 hodín (priemer $\pm$ SD) a u pacientov s nádorovým ochorením bol $t_{1/2}$ palonosetrónu 48 ± 19 hodín. Po jednorazovej dávke približne 0,75 mg intravenózneho palonosetrónu bol celkový telový klírens palonosetrónu u zdravých jedincov 160 ± 35 ml/hod/kg (priemer $\pm$ SD) a renálny klírens $66,5 \pm 18,2$ ml/hod/kg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Netupitant

Maximálne koncentrácie a celková expozícia netupitantu sa zvýšili u jedincov s miernou ($n=8$), stredne závažnou ($n=8$) a závažnou ($n=2$) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami, aj napriek výraznej individuálnej variabilite u jedincov s poruchou funkcie pečene aj u zdravých jedincov. Expozícia netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) bola v porovnaní so zdravými jedincami o 11 %, 28 % a 19 % vyššia u pacientov s miernou

poruchou funkcie pečene, a o 70 %, 88 % a 143 % vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Úprava dávky nie je nevyhnutná u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh skóre ≥ 9) sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Palonosetrón

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Zatiaľčo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

Porucha funkcie obličiek

Netupitant

Na vyhodnotenie netupitantu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek vykonané žiadne špecifické štúdie. V štúdií ADME sa menej ako 5 % celého materiálu súvisiaceho s netupitantom vylúčilo močom a menej ako 1% dávky netupitantu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom, a preto by bola akákoľvek akumulácia netupitantu alebo metabolitov po jednorazovej dávke zanedbateľná. Okrem toho štúdia populačnej farmakokinetiky nepreukázala súvislosť medzi farmakokinetickými parametrami netupitantu a markermi renálnej dysfunkcie.

Palonosetrón

Mierna až stredná porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Závažné poškodenie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov. Preto sa môže Akynzeo podávať pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky.

Ani netupitant ani palonosetrón neboli hodnotení u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Palonosetrón

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej depolarizácie a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu. Degenerácia semenotvorného epitelu bola spájaná s palonosetrónom v štúdií toxicity u potkanov po opakovanej perorálnej dávke počas jedného mesiaca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6). Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 15-násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a liek je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

Netupitant a kombinácia s palonosetrónom

Účinky v predklinických štúdiách založené na farmakologickej bezpečnosti a toxicite po jednorazovej a opakovanej dávke sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Fosfolipidóza (penové makrofágy) bola pozorovaná po opakovaných podaniach netupitantu u potkanov a psov. Účinky boli reverzibilné alebo parciálne reverzibilné po období rekonvalescencie. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Predklinické štúdie ukazujú, že netupitant a jeho metabolity a kombinácia s palonosetrónom môžu iba pri veľmi vysokých koncentráciách blokovat' iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej/komorovej de-polarizácie a re-polarizácie a predlžujú trvanie akčného potenciálu. Reprodukčné štúdie s netupitantom u zvierat nepreukazujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Zvýšený výskyt polohových fetálnych abnormalít končatín a labiek, fúzia sternbra a agenéza prídavného pľúcneho laloka boli pozorované po každodennom podávaní netupitantu u králikov v dávke 10 mg/kg/deň alebo vyššej počas obdobia organogenézy. V pilotnej štúdii u králikov zameranej na zistenie rozmedzia dávky boli u štyroch plodov z jedného vrhu pozorované rázštep podnebia, mikroftalmia a afakia v skupine s dávkou 30 mg/kg/deň. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. K dispozícii nie sú žiadne údaje zo štúdií na zvieratách s netupitantom v súvislosti s transplacentárnym prenosom a laktáciou. Netupitant nie je mutagénny.

Fosnetupitant

Denné intravenózne podávanie fosnetupitantu potkanom (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 3-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) počas obdobia organogenézy spôsobovalo oneskorenú osifikáciu lonovej kosti. Pri dennom podávaní potkanom až do 13 mg/kg fosnetupitantu (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 2-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) sa nepozoroval žiadny vplyv na embryofetálny vývoj. Kvôli obmedzenej systémovej expozícii fosnetupitantu u gravidných potkanov nie je možné porovnať expozície fosnetupitantu na základe AUC u potkanov a u ľudí. Počas obdobia organogenézy sa pri dennom intravenóznom podávaní fosnetupitantu králikom v dávke 6 mg/kg/deň a viac (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 9-násobku ľudskej AUC fosnetupitantu a 0,4-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) pozoroval vzostup resorpcií. Pri dávke 3 mg/kg/deň (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 5,4-násobku ľudskej AUC fosnetupitantu a 0,4-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) sa u králikov nepozorovali žiadne účinky. Denné intravenózne podávanie 39 mg/kg/deň fosnetupitantu potkanom (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 3-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) počas organogenézy a laktácie spôsobovalo nižšiu telesnú hmotnosť potomkov pri pôrode a počas dozrievania a oneskorený telesný vývoj (oddelenie ušných boltcov, otváranie očí a oddelenie prepúcia). Tieto účinky boli spojené s materskou toxicitou (znížený prírastok hmotnosti a príjem potravy). Pri dávke 13 mg/kg/deň (v odporúčanej jednorazovej dávke vo výške 2-násobku ľudskej AUC netupitantu, podanej s každým cyklom chemoterapie) sa na potomkoch a samiciach nepozorovali žiadne účinky.

Kombinácia fosnetupitant – palonosetrón

Intravenózne a intraarteriálne podanie králikom: z klinických prejavov sa pozoroval veľmi slabý až mierny erytém. Pri mikroskopickom vyšetrení sa nepozorovali žiadne zmeny. Paravenózne podanie králikom (necielená klinická cesta/nesprávne podanie): z klinických prejavov sa pozorovali veľmi slabý až mierny erytém a veľmi slabý opuch. Z mikroskopického vyšetrenia boli hlásené chronický zápal (mierny až stredne závažný), epidermálna hyperplázia kože (minimálna až mierna).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
edetát disodný (E386)
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (E507) (1M na úpravu pH)
voda

6.2 Inkompatibility

Akynzeo koncentrát na infúzny roztok nie je kompatibilný so žiadnymi roztokmi, ktoré obsahujú dvojvalentné katióny (napr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), vrátane Hartmanovho roztoku a Ringerovho roztoku.

Pokiaľ sa nepreukáže kompatibilita, Akynzeo koncentrát na infúzny roztok sa nesmie podať v infúzii súčasne alebo v zmesi s inými intravenóznymi látkami, aditívami alebo liekmi. Ak sa pre následné infúzie viacerých rôznych liekov používa rovnaká intravenózna súprava, súprava sa má pred a po infúzii Akynzea prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Zriedený roztok uchovávať pri teplote do 25 °C.

Preukázalo sa, že chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita po zriedení pri teplote 25 °C je 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové sklenené injekčné liekovky s objemom 20 ml, s gumovou zátkou s priemerom 20 mm a hliníkovým pečatným viečkom s priemerom 20 mm.

Balenie po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Akynzeo sa pred podaním musí zriediť.

Príprava Akynzea

Krok 1	Aseptickým spôsobom pripravte infúziu fľašu alebo vak naplnené 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
Krok 2	Z injekčnej liekovky s liekom AKYNZEO asepticky nasajte všetok objem koncentráту a preneste ho do infúznej fľaše alebo vaku s obsahom 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pričom získate celkový objem 50 ml.
Krok 3	Pred podaním skontrolujte v konečnom zriedenom roztoku prítomnosť častíc a zmenu farby. Ak spozorujete častice a/alebo zmenu farby, infúziu fľašu alebo vak zlikvidujte.

Akynzeo sa nesmie riediť alebo miešať s roztokmi, u ktorých nebola stanovená fyzikálna a chemická kompatibilita (pozri časť 6.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/15/1001/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. mája 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg perorálna suspenzia vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 300 mg netupitantu a palonosetrónium-chlorid ekvivalentný 0,5 mg palonosetrónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje:

137,5 mg dihydrátu citrónanu sodného (32,2 mg sodíka)

10 mg sorbátu draselného (2,6 mg draslíka)

8 863,3 mg nekryštalizujúceho roztoku sorbitolu (E420) (6 204,3 mg sorbitolu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Biela až takmer biela homogénna suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akynzeo je indikovaný dospelým na:

- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou na báze cisplatiny;
- prevenciu akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených so stredne emetogénnou chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedno vrecko 300 mg/0,5 mg sa má podať približne hodinu pred začiatkom každého cyklu chemoterapie.

Odporúčaná perorálna dávka dexametazónu má byť znížená približne o 50 % pri súbežnom podávaní s vreckami netupitantu/palonosetrónu (pozri časť 4.5 a plán podávania v klinických štúdiách v časti 5.1).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávky pre starších pacientov nie je nutná. Pri používaní tohto lieku u pacientov starších ako 75 rokov je potrebná opatrnosť vzhľadom na dlhý polčas účinných látok a obmedzené skúsenosti v tejto populácii.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nevyhnutná. Vylučovanie netupitantu obličkami je zanedbateľné. Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje farmakokinetické parametre palonosetrónu. Pri ťažkej poruche funkcie obličiek sa celková systémová expozícia intravenózneho palonosetrónu zvýšila približne o 28 % v porovnaní so zdravými jedincami. Farmakokinetika palonosetrónu alebo netupitantu nebola skúmaná u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcom hemodialýzu a k dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti vreciek netupitantu/palonosetrónu u týchto pacientov. Preto je u týchto pacientov vhodné vyhnúť sa použitiu lieku.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5-8) nevyhnutná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 9) existujú len obmedzené údaje. Keďže použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť spojené so zvýšenou expozíciou netupitantu, tento liek sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vreciek Akynzea v pediatrickej populácii neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Vytlačte celý obsah vrecka priamo do úst.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zápcha

Keďže palonosetrón môže predlžovať dobu prechodu hrubým črevom, pacienti so zápchou v anamnéze alebo prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie, majú byť po jeho podaní sledovaní (pozri časť 4.8).

Sérotonínový syndróm

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu pri použití 5-HT₃ antagonistov buď samostatne alebo v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI)). U pacientov so symptómami podobnými sérotonínovému syndrómu sa odporúča primerané sledovanie (pozri časť 4.8).

Predĺženie QT intervalu

U dospelých mužských a ženských zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná EKG štúdia s perorálnym netupitantom v dávke 200 alebo 600 mg podávaným v kombinácii s perorálnym palonosetrónom v dávke 0,5 alebo 1,5 mg, v uvedenom poradí. Štúdia nepreukázala žiadne klinicky významné účinky na parametre EKG: najväčší bodový odhad korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bol 7,0 ms (horná hranica jednostranného 95% intervalu spoľahlivosti 8,8 ms), pozorovaný 16 hodín po podaní supratrapeutických dávok (600 mg netupitantu a 1,5 mg palonosetrónu). Horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti bodových odhadov korigovaného QT intervalu u placebo a východiskovej hodnoty bola neustále v rámci 10 ms vo všetkých časových bodoch počas 2 dní po podaní skúmanej látky.

Vzhľadom na to, že vrecká netupitantu/palonosetrónu obsahujú antagonistu 5-HT₃ receptora, pri súbežnom užívaní s liekmi, ktoré predlžujú QT interval alebo u pacientov, ktorí majú alebo sa u nich pravdepodobne rozvinie predĺženie QT intervalu, je potrebná opatrnosť. Tieto podmienky zahŕňajú pacientov s predĺžením QT intervalu, elektrolytovými abnormalitami, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami a poruchami prevodového systému srdca v osobnej alebo rodinnej anamnéze a pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT intervalu alebo elektrolytovým abnormalitám. Hypokaliémia a hypomagneziémia majú byť upravené pred podaním.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť, keďže u týchto pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov súbežne užívajúcich perorálne podávané liečivá, ktoré sú metabolizované primárne prostredníctvom CYP3A4 a ktoré majú úzke terapeutické rozmedzie (pozri časť 4.5).

Chemoterapeutiká, ktoré sú substrátmi CYP3A4

Netupitant je stredne silný inhibítor CYP3A4 a môže zvýšiť expozíciu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, napr. docetaxelu (pozri časť 4.5). Preto majú byť pacienti monitorovaní pre zvýšenú toxicitu chemoterapeutík, ktoré sú substrátmi CYP3A4, vrátane irinotekanu. Okrem toho môže netupitant ovplyvniť aj účinnosť chemoterapeutík, ktoré potrebujú aktiváciu metabolizmom CYP3A4.

Pomocné látky

Sorbitol

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (*hereditary fructose intolerance*, HFI) nesmú užiť/nesmú im byť podaný tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje 32,2 mg sodíka vo vrecku, čo zodpovedá 1,61 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Draslík

Tento liek obsahuje 2,60 mg draslíka vo vrecku. Musí sa vziať do úvahy u pacientov na diéte so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom použití vreciek netupitantu/palonosetrónu s iným inhibítorom CYP3A4 môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií netupitantu. Pri súbežnom použití tohto lieku s liekmi, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4, môže dôjsť k zníženiu plazmatických koncentrácií netupitantu a to môže viesť k zníženej účinnosti. Tento liek môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4.

U ľudí je netupitant eliminovaný prevažne pečenným metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4 s okrajovým vylučovaním obličkami. V dávke 300 mg je netupitant u ľudí substrátom a stredne silným inhibítorom CYP3A4. Palonosetrón je eliminovaný z tela dvoma spôsobmi, prostredníctvom obličiek a metabolických dráh, pričom druhý uvedený spôsob je sprostredkovaný mnohopočetnými enzýmami CYP. Palonosetrón je metabolizovaný prevažne CYP2D6 s malým podielom izoenzýmov CYP3A4 a CYP1A2. Na základe *in vitro* štúdií palonosetrón v klinicky významných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje izoenzým cytochrómu P450.

Interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom

Žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi perorálnym netupitantom a perorálnym palonosetrónom neboli pozorované.

Interakcie so substrátmi CYP3A4

Dexametazón

Súbežné podanie jednorazovej dávky 300 mg netupitantu s dexametazónovým režimom (20 mg 1. deň, následne 8 mg dvakrát denne 2. až 4. deň) významne zvýšilo expozíciu dexametazónu úmerne času a dávke. Pri súbežnom podaní 300 mg netupitantu sa AUC₀₋₂₄ (1. deň), AUC₂₄₋₃₆ (2. deň) a AUC₈₄₋₁₀₈ a AUC_{84-∞} (4. deň) dexametazónu zvýšila 2,4-násobne. Farmakokinetický profil netupitantu ostal nezmenený pri podaní v kombinácii s dexametazónom.

Z tohto dôvodu sa dávka perorálneho dexametazónu má znížiť približne o 50 % pri súbežnom podaní s vreckami netupitantu/palonosetrónu (pozri časť 4.2).

Chemoterapeutiká (docetaxel, etopozid, cyklofosfamid)

Expozícia docetaxelu a etopozidu sa pri súbežnom podaní s vreckami netupitantu/palonosetrónu zvýšila o 37 % a 21 %, v uvedenom poradí. Po súbežnom podaní s netupitantom nebol u cyklofosfamidu pozorovaný zhodný účinok.

Perorálna antikoncepcia

Pri podaní s jednorazovou perorálnou dávkou 60 µg etinylestradiolu a 300 µg levonorgestrelu nemali vrecká netupitantu/palonosetrónu žiadny významný vplyv na AUC etinylestradiolu a zvýšili AUC levonorgestrelu 1,4-násobne; klinické účinky na účinnosť hormonálnej

antikoncepcie sú nepravdepodobné. Neboli pozorované žiadne významné zmeny farmakokinetiky netupitantu a palonosetrónu.

Erytromycín a midazolam

Pri súbežnom podaní s netupitantom sa expozícia erytromycínu aj midazolamu zvýšila približne 1,3 a 2,4-násobne, v uvedenom poradí. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné. Farmakokinetický profil netupitantu nebol ovplyvnený pri súbežnom podaní midazolamu ani erytromycínu. Pri súbežnom podávaní s vreckami netupitantu/palonosetrónu je potrebné vziať do úvahy možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (alprazolamu, triazolamu).

Sérotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu pri súbežnom užívaní 5-HT₃ antagonistov a iných sérotonínergických liekov (vrátane SSRI, ako je fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram, a SNRI, ako je venlafaxín alebo duloxetín) (pozri časť 4.4).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A4, preto súbežné podanie s liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú aktivitu CYP3A4, môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie netupitantu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom). Okrem toho sa má tento liek používať s opatnosťou u pacientov súbežne užívajúcich perorálne podávané liečivá s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín.

Účinok ketokonazolu a rifampicínu

Podanie ketokonazolu, inhibítora CYP3A4, s vreckami netupitantu/palonosetrónu zvýšilo AUC netupitantu 1,8-násobne a C_{max} 1,3-násobne, v porovnaní so samostatným podaním vreciek netupitantu/palonosetrónu. Súbežné podanie ketokonazolu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu.

Podanie rifampicínu, induktora CYP3A4, s Akynzeom samotným znížilo AUC netupitantu 5,2-násobne a C_{max} 2,6-násobne. Súbežné podanie rifampicínu nemalo vplyv na farmakokinetiku palonosetrónu. Následkom toho je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) potrebná opatnosť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom).

Ďalšie interakcie

Interakcie medzi vreckami netupitantu/palonosetrónu a liekmi, ktoré sú substrátom P-gp, sú nepravdepodobné. Netupitant nie je substrátom P-gp. Pri podaní netupitantu na 8. deň 12-dňového režimu digoxínu, neboli pozorované žiadne zmeny farmakokinetiky digoxínu.

Inhibícia efluxu pomocou BCRP a glukuronidačného izoenzýmu UGT2B7 netupitantom a jeho metabolitmi je nepravdepodobná a ak sa objaví, má vzácne klinický význam.

Údaje *in vitro* ukazujú, že netupitant inhibuje UGT2B7, dôležitosť tohto účinku v klinickej praxi nie je stanovená. Pri kombinácii netupitantu s perorálnymi substrátmi tohto enzýmu (napr. zidovudín, kyselina valproová, morfin) sa odporúča opatrnosť.

Údaje *in vitro* naznačujú, že netupitant inhibuje eflux pomocou BCRP. Klinický význam tohto účinku nie je stanovený.

Údaje *in vitro* ukazujú, že netupitant je inhibítorom P-gp. V štúdií vykonanej u zdravých dobrovoľníkov nemal netupitant vplyv na expozíciu digoxínu, substrátu P-gp, pričom zvýšil svoju C_{max} 1,09-násobne [90%CI 0,9-1,31]. Nie je vylúčené, že tento vplyv môže byť zreteľnejší a potom klinicky významný u pacientov s nádorovým ochorením, predovšetkým u tých s abnormálnou funkciou obličiek. Preto sa pri použití netupitantu v kombinácii s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp, ako sú dabigatran alebo kolchicín, odporúča opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú byť tehotné alebo otehotnieť počas liečby vreckami netupitantu/palonosetrónu. U všetkých žien pred menopauzou má byť pred liečbou vykonaný tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do jedného mesiaca po liečbe týmto liekom.

Gravidita

Netupitant

Nie sú k dispozícii údaje o použití netupitantu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane teratogénnych účinkov u králikov bez bezpečnostného rozmedzia (pozri časť 5.3).

Palonosetrón

Nie sú k dispozícii údaje o použití palonosetrónu u gravidných žien. Údaje získané od zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky palonosetrónu z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Vrecká netupitantu/palonosetrónu sú kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa palonosetrón alebo netupitant vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Vrecká netupitantu/palonosetrónu sa nemajú používať počas dojčenia. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby týmto liekom a po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke.

Fertilita

Netupitant

V štúdiách na zvieratách nebol pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu.

Palonosetrón

V štúdií na potkanoch bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vrecká netupitantu/palonosetrónu majú mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže môžu vyvolať závraty, somnolenciu alebo únavu, pacienti majú byť upozornení, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto symptómy objavia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Časté nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s vreckami netupitantu/palonosetrónu boli bolesť hlavy (3,6 %), zápcha (3,0 %) a únava (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa MedDRA tried orgánových systémov a frekvencie.

Pre klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledujúca konvencia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$),

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

Neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>			Cystitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Neutropénia	Leukopénia
		Leukocytóza	Lymfocytóza
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Znížená chuť do jedla	Hypokalémia
<i>Psychické poruchy</i>		Nespavosť	Akútna psychóza
			Zmeny nálady
			Porucha spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Závrat	Hypoestézia
			Somnolencia
<i>Poruchy oka</i>			Konjunktivitída
			Rozmazané videnie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		Atrioventrikulárny blok prvého stupňa	Arytmia
		Kardiomyopatia	Atrioventrikulárny blok druhého stupňa
		Poruchy vedenia vzruchu	Blokáda ľavého ramienka
		Tachykardia	Blokáda pravého ramienka
			Mitrálna insuficiencia
			Ischémiia myokardu
			Komorové extrasystoly
<i>Poruchy ciev</i>		Hypertenzia	Sčervenanie
			Hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Čkanie	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha	Distenzia brucha	Sucho v ústach
		Bolesť brucha	Dysfágia
		Hnačka	Grganie
		Dyspepsia	Hemoroidy
		Meteorizmus	Povlečený jazyk
		Nauzea	Vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Alopécia	Erytém
		Urtikária	Pruritus
			Vyrážka
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Bolesť chrbta
			Bolesť končatín

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Asténia	Pocit horúčavy
			Nekardiogénna bolesť na hrudníku
			Abnormálna chuť lieku
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšené hladiny pečeňových transamináz	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi
		Zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy MB v krvi
		Predĺženie QT intervalu na EKG	Zvýšená hladina urey v krvi
			Depresie ST segmentu na EKG
			Abnormality ST-T segmentu na EKG
			Zvýšená hladina myoglobínu v krvi
			Zvýšený počet neutrofilov
			Zvýšené hladiny troponínu

Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v klinických skúšaníach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Netupitant

Žiadne časté nežiaduce reakcie nemožno pripísať netupitantu, novej zložke fixnej kombinácie.

Palonosetrón

V súvislosti s použitím 0,75 mg palonosetrónu boli hlásené prípady zápchy s nahromadením stolice vyžadujúce hospitalizáciu.

Okrem toho boli ako nežiaduce reakcie s perorálnym palonosetrónom hlásené opuch očí, dyspnoe a myalgia, ktoré však neboli pozorované počas vývoja tohto lieku. Všetky tieto reakcie boli menej časté.

Veľmi zriedkavé prípady anafylaxie, anafylaktických/anafylaktoidných reakcií a šoku boli hlásené pri použití intravenózneho palonosetrónu po uvedení lieku na trh. Tieto prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, svrbenie, angioedém, nízky krvný tlak, stiahnutie hrdla, tlak na hrudi, dyspnoe, stratu vedomia.

Boli tiež hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Tieto prejavy môžu zahŕňať tras, nepokoj, potenie, myoklonické pohyby, hypertóniu a horúčku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na základe skúseností so zdravými jedincami, vystavenými perorálne podávanému netupitantu v dávke 600 mg v kombinácii s palonosetrónom v dávke 1,50 mg, sú potenciálne akútnymi príznakmi predávkovania bolesť hlavy, závraty, zápcha, úzkosť, palpitácie, euforická nálada a bolesť v nohách. V prípade predávkovania sa má tento liek vysadiť a má sa poskytnúť všeobecná podporná liečba a monitorovanie. Vzhľadom na antiemetický účinok netupitantu a palonosetrónu, vracanie vyvolané liekom nemusí byť účinné. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili. Vzhľadom na veľký distribučný objem palonosetrónu a netupitantu je však nepravdepodobné, že dialýza bude účinnou liečbou predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, antagonisty sérotonínu (5-HT₃);

ATC kód: A04AA55

Mechanizmus účinku

Netupitant je selektívny antagonista receptorov pre ľudskú substanciu P/neurokinín 1 (NK₁).

Palonosetrón je antagonista 5-HT₃ receptora so silnou väzbovou afinitou pre tento receptor a malou alebo žiadnou afinitou k iným receptorom. Chemoterapeutické liečivá spôsobujú nauzeu a vracanie stimuláciou uvoľňovania sérotonínu z enterochromafinných buniek tenkého čreva. Sérotonín potom aktivuje 5-HT₃ receptory lokalizované na vagových aferentných vláknach, a tak spúšťa reflex vracania.

Oneskorená eméza bola spojená s aktiváciou receptorov neurokinínu 1 (NK₁) z rodiny tachykinínov (široko distribuovaných v centrálnom a periférnom nervovom systéme) substanciou P. Ako je preukázané v *in vitro* a *in vivo* štúdiách, netupitant inhibuje odpovede sprostredkované substanciou P.

Bolo preukázané, že netupitant prechádza hematoencefalickou bariérou s obsadením receptora NK₁ v striate 92,5 %; 86,5 %; 85,0 %; 78,0 % a 76,0 % po 6, 24, 48, 72 a 96 hodinách, v uvedenom poradí, po podaní 300 mg netupitantu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch samostatných pivotných štúdiách bolo preukázané, že perorálne podanie Akynzea v kombinácii s dexametazónom pomáha prevencii akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko a stredne emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

Štúdia vysoko emetogénnej chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy - HEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepanej, kontrolovanej klinickej štúdiu u 694 pacientov, boli účinnosť a bezpečnosť jednorazových dávok perorálneho netupitantu v kombinácii s perorálnym palonosetrónom porovnávané s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí podstúpili režim chemoterapie zahŕňajúci cisplatinu (medián dávky = 75 mg/m²). Účinnosť Akynzea bola vyhodnotená u 135 pacientov, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku (netupitant 300 mg a palonosetrón 0,5 mg), a u 136 pacientov, ktorí dostali samotný perorálny palonosetrón 0,5 mg.

Liečebné režimy pre skupiny s Akynzeom a palonosetrónom 0,5 mg sú zobrazené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: Režim perorálnej antiemetickej liečby — HEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 4. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Dexametazón 8 mg raz denne
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Dexametazón 8 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera úplnej odpovede (*complete response* - CR) (definovaná ako žiadne epizódy vracania, žiadna záchranná medikácia) počas 120 hodín (celková fáza) po začatí podávania vysoko emetogénnej chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze cisplatiny s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď			
Celková fáza [§]	89,6	76,5	0,004
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď			
Akútna fáza [‡]	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza [†]	90,4	80,1	0,018
Žiadne vracanie			
Akútna fáza	98,5	89,7	0,007
Oneskorená fáza	91,9	80,1	0,006
Celková fáza	91,1	76,5	0,001

	Akynzeo N=135 %	Palonosetrón 0,5 mg N=136 %	p-hodnota
Žiadna významná nauzea			
Akútna fáza	98,5	93,4	0,050
Oneskorená fáza	90,4	80,9	0,004
Celková fáza	89,6	79,4	0,021

‡Akútna fáza: 0 až 24 hodín po liečbe cisplatinou.

†Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

§Celková: 0 až 120 hodín po liečbe cisplatinou.

Štúdia stredne emetogénnej chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy - MEC)

V multicentrickej, randomizovanej, paralelnej, dvojito-zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii superiority boli účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky Akynzea porovnávané s jednorazovou perorálnou dávkou palonosetrónu 0,5 mg u onkologických pacientov, ktorí mali naplánovaný prvý chemoterapeutický cyklus na báze antracyklínu a cyklofosfamidu na liečbu solídneho malígneho tumoru. V čase štúdie boli chemoterapeutické režimy na báze antracyklínu-cyklofosfamidu považované za stredne emetogénne. Posledné pokyny aktualizovali tieto režimy na vysoko emetogénne. Všetci pacienti dostali jednorazovú perorálnu dávku dexametazónu.

Tabuľka 4: Režim perorálnej antiemetickej liečby – MEC štúdia

Liečebný režim	1. deň	2. až 3. deň
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg palonosetrón 0,5 mg) Dexametazón 12 mg	Žiadna antiemetická liečba
Palonosetrón	Palonosetrón 0,5 mg Dexametazón 20 mg	Žiadna antiemetická liečba

Po ukončení 1. cyklu mali pacienti možnosť zúčastniť sa viacerých cyklov chemoterapie v predĺžení štúdie, pričom dostávali rovnakú liečbu ako bola daná v 1. cykle. Pre žiadneho pacienta nebol vopred stanovený limit počtu opakovaných po sebe nasledujúcich cyklov. Celkovo 1450 pacientov (Akynzeo n=725; palonosetrón n=725) dostávalo skúmané lieky. Z nich 1438 pacientov (98,8 %) dokončilo 1. cyklus a 1286 pacientov (88,4 %) pokračovalo v liečbe v ďalších cykloch chemoterapie. Celkovo 907 pacientov (62,3 %) dokončilo predĺženie štúdie s viacerými cyklami chemoterapie až do maximálne ôsmich liečebných cyklov.

Celkovo 724 pacientov (99,9 %) bolo liečených cyklofosfamidom. Všetci pacienti boli dodatočne liečení buď s doxorubicínom (68,0 %) alebo epirubicínom (32,0 %).

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola miera CR v oneskorenej fáze, 25-120 hodín po začatí podávania chemoterapie.

Prehľad kľúčových výsledkov tejto štúdie je uvedený v tabuľke 5 nižšie.

Tabuľka 5: Podiel pacientov dostávajúcich chemoterapiu na báze antracyklínu a cyklofosfamidu s odpoveďou, podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus

	Akynzeo N=724 %	Palonosetrón 0.5 mg N=725 %	p-hodnota*
Primárny koncový ukazovateľ			
Úplná odpoveď Oneskorená fáza [†]	76,9	69,5	0,001
Hlavné sekundárne koncové ukazovatele			
Úplná odpoveď Akútna fáza [‡] Celková fáza [§]	88,4 74,3	85,0 66,6	0,047 0,001
Žiadne vracanie Akútna fáza Oneskorená fáza Celková fáza	90,9 81,8 79,8	87,3 75,6 72,1	0,025 0,004 <0,001
Žiadna významná nauzea Akútna fáza Oneskorená fáza Celková fáza	87,3 76,9 74,6	87,9 71,3 69,1	N.S. 0,014 0,020

* p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszelovho testu, rozdelená podľa vekovej kategórie a kraja.

[‡]Akútna fáza: 0 až 24 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[†]Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

[§]Celková fáza: 0 až 120 hodín po antracyklínovom a cyklofosfamidovom režime

Pacienti pokračovali vo viacerých cykloch chemoterapie v predĺžení štúdie až do 7 ďalších cyklov. Antiemetická aktivita Akynzea bola zachovaná po celú dobu opakovaných cyklov u tých pacientov, ktorí pokračovali v každom z viacerých cyklov.

Vplyv nauzey a vracania na každodenný život pacienta bol hodnotený pomocou dotazníka FLIE (*Functional Living Index–Emesis*). Podiel pacientov celkovo bez vplyvu na každodenný život bol o 6,3 % vyšší (p-hodnota = 0,005) v skupine s Akynzeom (78,5 %) ako v skupine s palonosetrónom (72,1%).

Štúdia bezpečnosti viacerých cyklov u pacientov dostávajúcich buď vysoko emetogénnu chemoterapiu alebo stredne emetogénnu chemoterapiu

V samostatnej štúdii bolo celkovo 413 pacientov, ktorí podstúpili počiatočné a opakované cykly chemoterapie (zahŕňajúce režimy karboplatiny, cisplatny, oxaliplatiny a doxorubicínu), randomizovaných buď do skupiny užívajúcej Akynzeo (n=309) alebo aprepitant a palonosetrón (n=104). Bezpečnosť a účinnosť boli zachované po celú dobu všetkých cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Akynzeom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii akútnej a oneskorenej nauzey a vracania spojených s vysoko emetogénnou chemoterapiou na báze

cisplatiny a stredne emetogénnou chemoterapiou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Netupitant

Údaje o absolútnej biologickej dostupnosti netupitantu u ľudí nie sú k dispozícii; na základe údajov z dvoch štúdií s intravenóznym netupitantom sa biologická dostupnosť odhaduje na viac ako 60 %. V štúdiách jednorazovej perorálnej dávky bol netupitant merateľný v plazme od 15 minút do 3 hodín po podaní. Plazmatické koncentrácie nasledovali proces absorpcie prvého rádu a dosiahli $C_{\max}$ po približne 5 hodinách. Pri dávkach od 10 mg do 300 mg došlo k supra-porcionálnemu zvýšeniu parametrov $C_{\max}$ a AUC.

U 82 zdravých jedincov, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka netupitantu 300 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) 486 ± 268 ng/ml (priemer $\pm$ SD), medián času do maximálnej koncentrácie 5,25 hodín a AUC $15\,032 \pm 6\,858$ h.ng/ml. V sumárnej analýze mali ženy vyššiu expozíciu netupitantu v porovnaní s mužmi, $C_{\max}$ bolo 1,31-násobne vyššie, AUC 1,02-násobne vyššie a polčas 1,36-násobne vyšší.

Po jedle s vysokým obsahom tuku sa AUC_{0-∞} a $C_{\max}$ netupitantu zvýšili 1,1-násobne a 1,2-násobne, v uvedenom poradí.

U 72 zdravých jedincov sa preukázalo, že jednorazové perorálne dávky perorálnej suspenzie netupitantu-palonosetrónu sú bioekvivalentné jednorazovému podaniu tvrdej kapsuly, pokiaľ ide o netupitant (AUC_{0-t}: 88,73; 96,19 [% 90 % IS pomeru suspenzie/kapsuly]).

Palonosetrón

Po perorálnom podaní sa palonosetrón dobre absorbuje s absolútnou biologickou dostupnosťou 97 %. Po jednorazových perorálnych dávkach pomocou tlmivého roztoku boli priemerné maximálne koncentrácie palonosetrónu ($C_{\max}$) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC-∞) priamo úmerné dávke v dávkovacom rozmedzí 3,0 až 80 µg/kg u zdravých dobrovoľníkov.

U 36 zdravých mužov a žien, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka palonosetrónu 0,5 mg, bola maximálna plazmatická koncentrácia palonosetrónu ($C_{\max}$) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (priemer $\pm$ SD) a čas do maximálnej koncentrácie ($T_{\max}$) bol $5,1 \pm 1,7$ hodín. U žien (n=18) bolo priemerné AUC o 35 % vyššie a priemerné $C_{\max}$ o 26 % vyššie ako u mužov (n=18).

U 12 pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa podávala jednorazová perorálna dávka kapsúl palonosetrónu 0,5 mg jednu hodinu pred chemoterapiou, bolo $C_{\max}$ $0,93 \pm 0,34$ ng/ml a $T_{\max}$ $5,1 \pm 5,9$ hodín. AUC bolo o 30 % vyššie u pacientov s nádorovým ochorením ako u zdravých jedincov. Jedlo s vysokým obsahom tukov neovplyvňovalo $C_{\max}$ a AUC perorálneho palonosetrónu.

U 72 zdravých jedincov sa preukázalo, že jednorazové perorálne dávky perorálnej suspenzie netupitantu-palonosetrónu sú bioekvivalentné jednorazovému podaniu tvrdej kapsuly, pokiaľ ide o palonosetrón (AUC_{0-t}: 97,42; 101,28 [% 90 % IS pomeru suspenzie/kapsuly]).

Distribúcia

Netupitant

Po jednorazovej perorálnej dávke 300 mg u pacientov s nádorovým ochorením bolo rozmiestnenie netupitantu charakterizované modelom dvoch kompartmentov s odhadovaným

mediánom systémového klírensu 20,5 l/h a veľkým distribučným objemom v centrálnom kompartmente (486 l). Pri koncentráciách od 10 do 1500 ng/ml sa > 99 % netupitantu a jeho dvoch hlavných metabolitov M1 a M3 viaže na plazmatické bielkoviny. Tretí hlavný metabolit M2 sa viaže na plazmatické bielkoviny > 97%.

Palonosetrón

Palonosetrón má distribučný objem približne $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približne 62 % palonosetrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Netupitant

Pri perorálnych dávkach netupitantu 30 mg a vyšších boli v ľudskej plazme detekované tri metabolity (desmetyl derivát M1; derivát N-oxidu M2; derivát hydroxymetylu M3). *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme netupitantu sa podieľajú CYP3A4 a v menšej miere aj CYP2D6 a CYP2C9. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg netupitantu sa stredný pomer netupitantu v plazme/ plazmatickej rádioaktivity pohyboval v rozmedzí od 0,13 do 0,49 počas 96 hodín po podaní dávky. Pomery boli časovo závislé s postupným znižovaním hodnôt počas 24 hodín po podaní dávky, čo naznačuje, že netupitant je rýchlo metabolizovaný. Priemerné hodnoty C_{max} boli približne 11 %, 47 % a 16 % z materskej látky pre M1, M2 a M3 v uvedenom poradí; M2 mala najnižšiu AUC vzhľadom k materskej látke (14 %), zatiaľ čo AUC pre M1 a M3 boli približne 29 % a 33 % z materskej látky, v uvedenom poradí. Preukázalo sa, že všetky metabolity M1, M2 a M3 sú farmakologicky aktívne vo zvieracom farmakodynamickom modeli, v ktorom M3 bol najúčinnjší a M2 najmenej účinný.

Palonosetrón

Palonosetrón je eliminovaný viacerými spôsobmi s približne 50% metabolizovaním za vzniku 2 primárnych metabolitov: N-oxid-palonosetrón a 6-S-hydroxy-palonosetrón. Každý z týchto metabolitov má menej ako 1 % antagonistickej aktivity palonosetrónu na receptor 5HT₃. *In vitro* metabolické štúdie ukázali, že na metabolizme palonosetrónu sa podieľajú CYP2D6 a v menšej miere aj CYP3A4 a CYP1A2 izoenzy. Klinické farmakokinetické parametre však nie sú významne rozdielne medzi slabými a silnými metabolizérmi substrátov CYP2D6.

Eliminácia

Netupitant

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky Akynzea sa netupitant vylučuje z tela multi-exponenciálnym spôsobom so zdanlivým stredným polčasom eliminácie 88 hodín u pacientov s nádorovým ochorením. Renálny klírens nie je významným spôsobom eliminácie pre entity súvisiace s netupitantom. Priemerný podiel perorálnej dávky netupitantu vylúčený v nezmenenej forme močom je menší ako 1 %; celkovo 3,95 % a 70,7 % z rádioaktívne značenej dávky bolo zistených v moči a stolici, v uvedenom poradí. Približne polovica rádioaktívne značenej dávky, podanej perorálne ako [14C]-netupitant, bola zistená v moči a stolici počas 120 hodín po podaní dávky. Odhaduje sa, že eliminácia oboma spôsobmi je dokončená do 29.-30. dňa po podaní dávky.

Palonosetrón

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 0,75 mg [14C]-palonosetrónu šiestim zdravým jedincom sa 85 % až 93 % celkovej rádioaktívne značenej dávky vylúčilo močom a 5 % až 8 % sa vylúčilo stolicou. Množstvo nezmeneného palonosetrónu vylúčeného močom predstavovalo približne 40 % podanej dávky. U zdravých jedincov, ktorým sa podávali

kapsuly palonosetrónu 0,5 mg, bol terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) palonosetrónu 37 ± 12 hodín (priemer $\pm$ SD) a u pacientov s nádorovým ochorením bol $t_{1/2}$ palonosetrónu 48 ± 19 hodín. Po jednorazovej dávke približne 0,75 mg intravenózneho palonosetrónu bol celkový telový klírens palonosetrónu u zdravých jedincov 160 ± 35 ml/hod/kg (priemer $\pm$ SD) a renálny klírens $66,5 \pm 18,2$ ml/hod/kg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Netupitant

Maximálne koncentrácie a celková expozícia netupitantu sa zvýšili u jedincov s miernou ($n=8$), stredne ťažkou ($n=8$) a ťažkou ($n=2$) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami, aj napriek výraznej individuálnej variabilite u jedincov s poruchou funkcie pečene aj u zdravých jedincov. Expozícia netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) bola v porovnaní so zdravými jedincami o 11 %, 28 % a 19 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, a o 70 %, 88 % a 143 % vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Úprava dávky nie je nevyhnutná u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 9) sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Palonosetrón

V porovnaní so zdravými jedincami porucha funkcie pečene významne neovplyvňuje celkový telesný klírens palonosetrónu. Hoci u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú terminálny eliminačný polčas a priemerná systémová expozícia zvýšené, nie sú tieto údaje dôvodom pre zníženie dávky.

Porucha funkcie obličiek

Netupitant

Na vyhodnotenie netupitantu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek vykonané žiadne špecifické štúdie. V skúšaní ADME sa menej ako 5 % celého materiálu súvisiaceho s netupitantom vylúčilo močom a menej ako 1 % dávky netupitantu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom, a preto by bola akákoľvek akumulácia netupitantu alebo metabolitov po jednorazovej dávke zanedbateľná. Okrem toho štúdia populačnej farmakokinetiky nepreukázala súvislosť medzi farmakokinetickými parametrami netupitantu a markermi renálnej dysfunkcie.

Palonosetrón

Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetické parametre palonosetrónu. Ťažká porucha funkcie obličiek znižuje renálny klírens, avšak celkový telesný klírens je podobný ako u zdravých jedincov. Nie je nutná úprava dávky u pacientov s renálnou nedostatočnosťou. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje od hemodialyzovaných pacientov.

Preto sa môže Akynzeo podávať pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky.

Ani netupitant ani palonosetrón neboli hodnotené u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Palonosetrón

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické štúdie naznačujú, že len pri veľmi vysokých koncentráciách môže palonosetrón blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej depolarizácie a re-polarizácie a predlžovať trvanie akčného potenciálu. Degenerácia semenotvorného epitelu bola spájaná s palonosetrónom v štúdiu toxicity u potkanov po opakovanej perorálnej dávke počas jedného mesiaca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje o transplacentárnom prestupe (pozri časť 4.6). Palonosetrón nie je mutagénny. Vysoké dávky palonosetrónu (každá dávka spôsobujúca expozíciu aspoň 15-násobne vyššiu, ako je ľudská terapeutická expozícia), podávané denne počas dvoch rokov, zapríčinili zvýšenú frekvenciu výskytu nádorov pečene, endokrinných novotvarov (v štítnej žľaze, hypofýze, pankrease, dreni nadobličiek) a kožných nádorov u potkanov, ale nie u myší. Základné mechanizmy nie sú úplne objasnené, ale keďže boli použité veľmi vysoké dávky a liek je určený na jednorazovú aplikáciu u ľudí, tieto nálezy sa nepovažujú za významné pre klinickú prax.

Netupitant a kombinácia s palonosetrónom

Účinky v predklinických štúdiách založené na farmakologickej bezpečnosti a toxicite po jednorazovej a opakovanej dávke sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Fosfolipidóza (penové makrofágy) bola pozorovaná po opakovaných podaniach netupitantu u potkanov a psov. Účinky boli reverzibilné alebo parciálne reverzibilné po období rekonvalescencie. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Predklinické štúdie ukazujú, že netupitant a jeho metabolity a kombinácia s palonosetrónom môžu iba pri veľmi vysokých koncentráciách blokovať iónové kanály zúčastňujúce sa ventrikulárnej/komorovej de-polarizácie a re-polarizácie a predlžujú trvanie akčného potenciálu. Reprodukčné štúdie s netupitantom u zvierat nepreukazujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Zvýšený výskyt polohových fetálnych abnormalít končatín a labiek, fúzia sternebra a agenéza prídavného pľúcneho laloka boli pozorované po každodennom podávaní netupitantu u králikov v dávke 10 mg/kg/deň alebo vyššej počas obdobia organogenézy. V pilotnej štúdiu u králikov zameranej na zistenie rozmedzia dávky boli u štyroch plodov z jedného vrhu pozorované rázštep podnebia, mikroftalmia a afakia v skupine s dávkou 30 mg/kg/deň. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. K dispozícii nie sú žiadne údaje zo štúdií na zvieratách s netupitantom v súvislosti s transplacentárnym prenosom a laktáciou. Netupitant nie je mutagénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol (E422)
xantánová guma

kyselina citrónová
dihydrát citrónanu sodného
sorbát draselný
sorbitol, nekryštalizujúci roztok (E420)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml PET/ALU/PE vrecko (polyester/hliník/polyetylén).
Dostupné v balení s veľkosťou 1 alebo 4 vrecká zabalené v jednom vonkajšom kartónovom obale.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1001/005
EU/1/15/1001/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. mája 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. február 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé kapsuly
netupitant/palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 miligramov netupitantu a 0,5 miligramov palonosetrónu (ako palonosetrónium-chlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu a sorbitol (E420). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula

4x1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1001/001 1 tvrdá kapsula
EU/1/15/1001/002 4x1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

akynzeo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PRETLAČOVACÍCH
BALENIACH ALEBO STRIPOCH**

PRETLAČOVACIE BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé kapsuly
netupitant/palonosetrón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 235 mg/0,25 prášok na infúzny koncentrát
fosnetupitant/palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu (ako chloridu hydrochloridu), čo zodpovedá 197,5 mg netupitantu, a 0,25 mg palonosetrónu (ako palonosetrónium-chloridu).

Po rekonštitúcii a zriedení obsahuje 1 ml roztoku 4,7 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 3,95 mg netupitantu, a 0,005 mg palonosetrónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje manitol, edetát disodný, hydroxid sodný a kyselinu chlór vodíkovú.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii a zriedení: 24 hodín pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1001/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášok na infúzny koncentrát
fosnetupitant/palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu (ako chloridu hydrochloridu), čo zodpovedá 197,5 mg netupitantu, a 0,25 mg palonosetrónu (ako palonosetrónium-chloridu).

Po rekonštitúcii a zriedení obsahuje 1 ml roztoku 4,7 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 3,95 mg netupitantu, a 0,005 mg palonosetrónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Ďalej obsahuje manitol, edetát disodný, hydroxid sodný a kyselinu chlór vodíkovú.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii a zriedení: 24 hodín pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/15/1001/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 235 mg/0,25 koncentrát na infúzny roztok
fosnetupitant/palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu (ako chloridu hydrochloridu), čo zodpovedá 197,5 mg netupitantu, a 0,25 mg palonosetrónu (ako palonosetrónium-chloridu).

Každý ml koncentráta na roztok obsahuje 11,75 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 9,87 mg netupitantu, a 0,0125 mg palonosetrónu.

Po zriedení obsahuje 1 ml roztoku 4,7 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 3,95 mg netupitantu, a 0,005 mg palonosetrónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje manitol, edetát disodný, hydroxid sodný, kyselinu chlór vodíkovú a vodu.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení.

Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po zriedení: 24 hodín pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1001/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrát na infúzny roztok
fosnetupitant/palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu (ako chloridu hydrochloridu), čo zodpovedá 197,5 mg netupitantu, a 0,25 mg palonosetrónu (ako palonosetrónium-chloridu).

Každý ml koncentráta na roztok obsahuje 11,75 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 9,87 mg netupitantu, a 0,0125 mg palonosetrónu.

Po zriedení obsahuje 1 ml roztoku 4,7 mg fosnetupitantu, čo zodpovedá 3,95 mg netupitantu, a 0,005 mg palonosetrónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje manitol, edetát disodný, hydroxid sodný, kyselinu chlór vodíkovú a vodu.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po zriedení: 24 hodín pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1001/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg perorálna suspenzia vo vrecku
netupitant/palonosetrón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 300 miligramov netupitantu a 0,5 miligramov palonosetrónu (ako palonosetrónium-chlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík, draslík a sorbitol (E420). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia

1 vrecko

4 vrecká

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1001/005 1 vrecko
EU/1/15/1001/006 4x 1 vrecko

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

akynzeo perorálna suspenzia

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Akynzeo 300 mg/0,5 mg perorálna suspenzia vo vrecku
netupitant/palonosetrón

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Akynzeo 300 mg/0,5 mg tvrdé kapsuly netupitant/palonosetrón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Akynzeo
3. Ako užívať Akynzeo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Akynzeo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa

Čo je Akynzeo

Akynzeo obsahuje dve účinné látky nazývané:

- netupitant
- palonosetrón.

Na čo sa používa Akynzeo

Akynzeo sa používa u dospelých s nádorovým ochorením na prevenciu nevoľnosti (nauzey) a vracania (vomitu), pokiaľ dostávajú onkologickú liečbu nazývanú 'chemoterapia'.

Ako Akynzeo funguje

Chemoterapeutiká môžu spôsobiť uvoľňovanie látok v tele, nazývaných sérotonín a substancia P. To stimuluje centrum vracania v mozgu a spôsobuje nevoľnosť alebo vracanie. Liečivá v Akynzeu sa viažu na receptory v nervovom systéme, prostredníctvom ktorých sérotonín a substancia P pracujú: netupitant (antagonista NK₁ receptora) blokuje receptory pre substanciu P, a palonosetrón (antagonista 5-HT₃ receptora) blokuje určité receptory pre sérotonín. Blokováním účinku substancie P a sérotonínu týmto spôsobom tieto liečivá pomáhajú v prevencii stimulácie centra vracania a následnej nevoľnosti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Akynzeo

Neužívajte Akynzeo ak:

- ste alergický na netupitant alebo palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať tento liek.
- ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Akynzeo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- máte problémy s pečeňou
- máte nepriechodnosť čriev alebo ste v minulosti mali zápchu
- ste mali vy alebo niekto z vašich blízkych príbuzných problém so srdcom nazývaný 'predĺženie QT intervalu'
- máte iné problémy so srdcom
- vám bolo povedané, že máte nerovnováhu minerálov v krvi, ako je draslík a horčík, ktorá nebola upravená.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Akynzeo.

Deti a dospelí

Deti a dospelí do 18 rokov nemajú užívať Akynzeo.

Iné lieky a Akynzeo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru najmä v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram,
- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SNRI (inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu) – ako sú venlafaxín alebo duloxetín.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru aj v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, keďže možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov:

- lieky, ktoré môžu spôsobovať poruchy srdcového rytmu, ako sú amiodaron, nikardipín, chinidín, moxifloxacin, haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín alebo domperidón,
- lieky s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl alebo chinidín,
- niektoré chemoterapeutiká – ako sú docetaxel alebo etopozid,
- erytromycín – na liečbu bakteriálnych infekcií,
- midazolam – sedatívum používané na liečbu úzkosti,
- dexametazón – môže byť použitý na liečbu nevoľnosti a vracania,
- ketokonazol – na liečbu Cushingovho syndrómu,

- rifampicín – na liečbu tuberkulózy a iných infekcií.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Akynzeo.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Akynzeo ak ste tehotná alebo ak ste žena v plodnom veku, ktorá nepoužíva antikoncepciu.

Nedojčíte, ak užívate Akynzeo. Je to preto, že nie je známe či sa liek vylučuje do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití Akynzea môžete pociťovať závraty alebo únavu. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Akynzeo obsahuje sacharózu, sorbitol (E420), sodík a môže obsahovať stopy sóje.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje 7 mg sorbitolu (E420) v každej tvrdej kapsule.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Môže obsahovať stopy lecitínu – pochádzajúceho zo sóje. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, nepoužívajte tento liek.

3. Ako užívať Akynzeo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užívať

- Odporúčaná dávka je jedna kapsula (každá kapsula obsahuje 300 mg netupitantu a 0,5 mg palonosetrónu).
- Kapsulu užite asi 1 hodinu pred začatím cyklu chemoterapie.
- Akynzeo sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Akynzeo sa užíva pred chemoterapiou na prevenciu vývoja vracania a nevoľnosti. Neužívajte Akynzeo v dňoch nasledujúcich po chemoterapii - pokiaľ nemáte naplánovaný ďalší cyklus chemoterapie.

Ak užijete viac Akynzea, ako máte

Zvyčajná dávka je 1 kapsula. Ak si myslíte, že ste užili viac, ako ste mali, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať bolesť hlavy, závraty, zápchu, úzkosť, palpitácie, euforickú náladu a bolesť v nohách.

Ak zabudnete užiť Akynzeo

Ak si myslíte, že ste zabudli užiť svoju dávku, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak prestanete užívať Akynzeo

Akynzeo sa užíva na prevenciu nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou. Ak nechcete užívať Akynzeo, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Ak sa rozhodnete neužiť Akynzeo (alebo iný podobný liek), chemoterapia u vás pravdepodobne vyvolá nevoľnosť a vracanie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať Akynzeo a okamžite sa obráťte na svojho lekára - možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- závažné alergické reakcie – prejavy zahŕňajú žihľavku, kožnú vyrážku, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch úst, tváre, pier, jazyka alebo hrdla a niekedy pokles krvného tlaku.

Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Časté: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit únavy.

Menej časté: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vypadávanie vlasov
- nedostatok energie (pocit slabosti)
- znížená chuť do jedla
- vysoký krvný tlak
- vyvýšená, svrbíaca vyrážka na koži (urtikária)
- problém so srdcovým svalom (kardiomyopatia)
- pocit točenia (vertigo), pocit závratu alebo poruchy spánku (insomnia)
- žalúdočné problémy vrátane nepríjemného pocitu v žalúdku, pocitu nafúknutia, nevoľnosti, bolesti, poruchy trávenia, čkania, vetrov a hnačky
- vysoké hladiny určitých enzýmov, vrátane krvnej alkalickej fosfatázy a pečenej transamináz (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny kreatinínu – ktoré odrážajú funkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)

- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘predĺženie QT a PR intervalu’, ‘poruchy vedenia vzruchov’, ‘tachykardia’ a ‘atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa’)
- nízke hladiny ‘neutrofilov’ – druh bielych krviniek, ktorý bojuje proti infekciám (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch).

Zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- bolesť chrbta, bolesť kĺbov
- pocit horúčavy, sčervenanie tváre alebo iných oblastí kože (pocit sčervenania)
- svrbivá kožná vyrážka
- pocit ospalosti
- poruchy spánku
- zvonenie v ušiach
- vracanie
- nízky krvný tlak
- bolesť na hrudníku (nesúvisiaca so srdcom)
- necitlivosť, rozmazané videnie
- náhle nervové zrútenie, zmeny nálady
- infekcia a zápal močového mechúra (cystitída)
- hemoroidy
- konjunktivitída (typ zápalu oka)
- nízke hladiny draslíka (preukázané v krvných testoch)
- zmeny (alebo poruchy) srdcového rytmu
- poruchy srdcových chlopní (mitrálna insuficiencia)
- povlak jazyka, ťažkosti s prehĺtaním, sucho v ústach, grganie, nezvyčajná chuť po užití lieku
- znížený tok krvi do srdcového svalu (ischémia myokardu)
- vysoké hladiny kreatínfoskofinázy/kreatínfosfokinázy MB – čo naznačuje náhle zníženie toku krvi do srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny troponínu – čo naznačuje dysfunkciu srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny pigmentu bilirubínu – čo naznačuje poruchu funkcie pečene (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny myoglobínu - čo naznačuje poškodenie svalov (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny urey v krvi – čo naznačuje dysfunkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny lymfocytov – typ bielych krviniek, ktorý pomáha telu bojovať s chorobou (preukázané v krvných testoch)
- nízke hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch)
- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘depresia ST segmentu’, ‘abnormality ST-T segmentu’, ‘blokáda pravého/ľavého ramienka’ a ‘atrioventrikulárna blokáda druhého stupňa’)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné**

centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Akynzeo

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a pretlačovacom balení po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Akynzeo obsahuje

- Liečivá sú palonosetrón a netupitant. Každá tvrdá kapsula obsahuje tri tablety (300 mg netupitantu) a jednu mäkkú kapsulu (palonosetrónium-chlorid ekvivalentný 0,5 mg palonosetrónu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza (E460), estery sacharózy kyseliny larovej, povidón K-30, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, natrium-stearyl fumarát, magnéziumstearát, glycerol monokaprylokaproát (typ I), glycerol, polyglyceryl oleát, čistená voda, butylhydroxyanizol (E320), želatína, sorbitol (E420), 1,4 sorbitan, oxid titaničitý (E171), šelak glazúra (čiastočne esterifikovaná), žltý, červený a čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520).

Tento liek obsahuje sacharózu, sorbitol (E420), sodík a môže obsahovať sóju – ďalšie informácie pozri v časti 2.

Ako vyzerá Akynzeo a obsah balenia

Tvrde kapsuly sú nepriehľadné s bielym telom a viečkom karamelovej farby s vytlačeným „HE1” na tele. Balenie obsahuje 1 kapsulu v hliníkovom pretlačovacom balení alebo 4 x 1 tvrdú kapsulu v hliníkovom perforovanom blistri s jednotlivými dávkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

MagnaPharm CZ s.r.o.
Tel: +420 234 076 049

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
Tlf: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: +370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MagnaPharm Hungary Kft.
Tel.: +36 1 354 1840

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

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: 0800560044

Polska

MagnaPharm Poland sp. z o.o.
Tel: +48 22 570 27 00

Portugal

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

România

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL
Tel: +40 372 502 221

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

MagnaPharm SK s.r.o.
Tel: +421 917 532 065

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prášok na infúzny koncentrát fosnetupitant/palonosetrón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Akynzeo
3. Ako sa Akynzeo podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Akynzeo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa

Čo je Akynzeo

Akynzeo obsahuje dve účinné látky nazývané:

- fosnetupitant
- palonosetrón.

Na čo sa používa Akynzeo

Akynzeo sa používa u dospelých s nádorovým ochorením na prevenciu nevoľnosti (nauzey) a vracania (vomitu), pokým dostávajú onkologickú liečbu nazývanú 'chemoterapia'.

Ako Akynzeo funguje

Chemoterapeutiká môžu spôsobiť uvoľňovanie látok v tele nazývaných serotonín a substancia P. To stimuluje centrum vracania v mozgu, a tým spôsobuje nevoľnosť alebo vracanie.

Liečivá v Akynzeu sa viažu na receptory v nervovom systéme, prostredníctvom ktorých serotonín a substancia P pracujú: fosnetupitant, ktorý sa vo vašom tele mení na netupitant (antagonista NK₁ receptora) blokuje receptory pre substanciu P, a palonosetrón (antagonista 5-HT₃ receptora) blokuje určité receptory pre serotonín. Blokovaním účinku substancie P a serotonínu týmto spôsobom tieto liečivá pomáhajú v prevencii stimulácie centra vracania a následnej nevoľnosti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Akynzeo

Akynzeo vám nemá byť podaný ak:

- ste alergický na fosnetupitant alebo palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Akynzeo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- máte problémy s pečeňou
- máte nepriechodnosť čriev alebo ste v minulosti mali zápchu
- ste mali vy alebo niekto z vašich blízkych príbuzných problém so srdcom nazývaný 'predĺženie QT intervalu'
- máte iné problémy so srdcom
- vám bolo povedané, že máte nerovnováhu minerálov v krvi, ako je draslík a horčík, ktorá nebola upravená.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný Akynzeo.

Deti a dospelí

Akynzeo sa nemá podávať deťom a dospelým vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Akynzeo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru najmä v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram,
- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SNRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu) – ako sú venlafaxín alebo duloxetín.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru aj v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, keďže možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov:

- lieky, ktoré môžu spôsobovať poruchy srdcového rytmu, ako sú amiodaron, nikardipín, chinidín, moxifloxacín, haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín alebo domperidón, lieky s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl alebo chinidín,
- niektoré chemoterapeutiká – ako sú docetaxel alebo etopozid,
- erytromycín – na liečbu bakteriálnych infekcií,

- midazolam – sedatívum používané na liečbu úzkosti,
- dexametazón – môže byť použitý na liečbu nevoľnosti a vracania,
- ketokonazol – na liečbu Cushingovho syndrómu,
- rifampicín – na liečbu tuberkulózy (TB) a iných infekcií.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude Akynzeo podaný.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude tento liek podaný.

Akynzeo vám nemá byť podaný, ak ste tehotná, alebo ak ste žena v plodnom veku, ktorá nepoužíva antikoncepciu.

Nedoјčíte, ak vám podávajú Akynzeo. Je to preto, že nie je známe či sa liek vylučuje do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní Akynzeo môžete pociťovať závraty alebo únavu. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá a neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

Akynzeo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 24,8 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,24 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Po rekonštitúcii a zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), konečný roztok obsahuje približne 202 mg sodíka na dávku. To zodpovedá 10,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa Akynzeo podáva

Odporúčaná dávka Akynzea je jedna injekčná liekovka (každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu a 0,25 mg palonosetronu) v prvý deň chemoterapie

- Pred použitím bude prášok zrekonštituovaný a zriedený.
- Akynzeo vám podá lekár alebo zdravotná sestra
- Akynzeo sa podáva kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) približne 30 minút pred začiatkom chemoterapeutickej liečby.

Váš lekár vás požiada, aby ste užívali ďalšie lieky, vrátane kortikosteroidov (ako je dexametazón) na prevenciu nevoľnosti a vracania. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Ak vám prestali podávať Akynzeo

Akynzeo sa podáva na prevenciu nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou. Ak nechcete, aby vám bol podávaný Akynzeo, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Ak sa rozhodnete, aby vám Akynzeo (alebo iný podobný liek) nebol podaný, chemoterapia u vás pravdepodobne vyvolá nevoľnosť a vracanie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, požiadajte lekára, aby vám Akynzeo prestali podávať a okamžite sa obráťte na svojho lekára - možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné alergické reakcie – prejavy zahŕňajú žihľavku, kožnú vyrážku, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch úst, tváre, pier, jazyka alebo hrdla a niekedy pokles krvného tlaku.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit únavy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vypadávanie vlasov
- nedostatok energie (pocit slabosti)
- znížená chuť do jedla
- vysoký krvný tlak
- vyvýšená, svrbíaca vyrážka na koži (urtikária)
- problém so srdcovým svalom (kardiomyopatia)
- pocit točenia (vertigo), pocit závratu alebo poruchy spánku (insomnia)
- žalúdočné problémy vrátane nepríjemného pocitu v žalúdku, pocitu nafúknutia, nevoľnosti, bolesti, poruchy trávenia, čkania, vetrov a hnačky
- vysoké hladiny určitých enzýmov, vrátane krvnej alkalickéj fosfatázy a pečenej transamináz (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny kreatinínu – ktoré odrážajú funkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)
- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘predĺženie QT a PR intervalu’, ‘poruchy vedenia’, ‘tachykardia’ a ‘atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa’)
- nízke hladiny ‘neutrofilov’ – druh bielych krviniek, ktorý bojuje proti infekciám (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- bolesť chrbta, bolesť kĺbov
- pocit horúčavy, sčervenanie tváre alebo iných oblastí kože (pocit sčervenania)
- svrbivá kožná vyrážka
- pocit ospalosti
- poruchy spánku

- zvonenie v ušiach
- vracanie
- nízky krvný tlak
- bolesť na hrudníku (nesúvisiaca so srdcom)
- necitlivosť, rozmazané videnie
- náhle nervové zrútenie, zmeny nálady
- infekcia a zápal močového mechúra (cystitída)
- hemoroidy
- konjunktivitída (typ zápalu oka)
- nízke hladiny draslíka (preukázané v krvných testoch)
- zmeny (alebo poruchy) srdcového rytmu
- poruchy srdcových chlopní (mitrálna insuficiencia)
- povlak jazyka, ťažkosti s prehĺtaním, sucho v ústach, grganie, nezvyčajná chuť po užití lieku
- znížený tok krvi do srdcového svalu (ischémia myokardu)
- vysoké hladiny kretínfoskofinázy/kreatínfosfokinázy MB – čo naznačuje náhle zníženie toku krvi do srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny troponínu – čo naznačuje dysfunkciu srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny pigmentu bilirubínu – čo naznačuje poruchu funkcie pečene (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny myoglobínu - čo naznačuje poškodenie svalov (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny urey v krvi – čo naznačuje dysfunkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny lymfocytov – typ bielych krviniek, ktorý pomáha telu bojovať s chorobou (preukázané v krvných testoch)
- nízke hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch)
- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘depresia ST segmentu’, ‘abnormality ST-T segmentu’, ‘blokáda pravého/ľavého Tawarového ramienka’ a ‘atrioventrikulárna blokáda druhého stupňa’)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Akynzeo

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C)
- Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Celkový čas od rekonštitúcie až po začiatok podania infúzie nemá presiahnuť 24 hodín. Rekonstituovaný roztok a zriedený roztok pripravený na podanie uchováajte pri teplote do 25 °C.

- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Akynzeo obsahuje

- Liečivá sú fosnetupitant a palonosetrón. Každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu a 0,25 mg palonosetrónu.
- Ďalšie zložky sú manitol, edetát disodný (E386), hydroxid sodný (E524), zriedená kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH).

Tento liek obsahuje sodík, viac informácií pozri v časti 2.

Ako vyzerá Akynzeo a obsah balenia

Akynzeo prášok na infúzny koncentrát je sterilný, biely až takmer biely, lyofilizovaný prášok a dodáva sa v balení po jednej injekčnej liekovke zo skla typu I, s gumovou zátkou a s hliníkovým viečkom. Jedna injekčná liekovka obsahuje jednu dávku.

Balenie po jednej injekčnej liekovke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

MagnaPharm CZ s.r.o.

Tel: +420 234 076 049

Magyarország

MagnaPharm Hungary Kft.

Tel.: +36 1 354 1840

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: +370 698 36600

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: 0800560044

Polska

MagnaPharm Poland sp. z o.o.
Tel: +48 22 570 27 00

Portugal

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

România

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL
Tel: +40 372 502 221

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

MagnaPharm SK s.r.o.
Tel: +421 917 532 065

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

Τάτο písomná informácia pre používateľ'a bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Príprava Akynzea

Krok 1	Asepticky do injekčnej liekovky vstrieknite 20 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zabezpečte, aby sa riediaci roztok pridával do injekčnej liekovky pozdĺž steny injekčnej liekovky a nepridával sa striekaním, aby sa
--------	--

	predišlo peneniu. S injekčnou liekovkou jemne pokrúžte po dobu 3 minút. Prášok sa musí rozpustiť pred nariadením roztoku v infúznom vaku.
Krok 2	Aseptickým spôsobom pripravte infúznú fľašu alebo vak naplnené 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
Krok 3	Riedenie sa má uskutočniť okamžite po rekonštitúcii (podľa kroku 1). Z injekčnej liekovky s liekom AKYNZEO asepticky nasajte všetok objem rekonštituovaného roztoku a preneste ho do infúznej fľaše alebo vaku s obsahom 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pričom získate celkový objem 50 ml.
Krok 4	Infúznú fľašu alebo vak jemne obracajte až do úplného rozpustenia.
Krok 5	Pred podaním skontrolujte v konečnom zriedenom roztoku prítomnosť častíc a zmenu farby. Ak spozorujete častice a/alebo zmenu farby, infúznú fľašu alebo vak zlikvidujte.

Rekonštituovaný a zriedený konečný roztok je stabilný 24 hodín pri teplote 25 °C.

Lieky na parenterálne podanie sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice alebo nedošlo k zmene ich farby, vždy keď to roztok a nádoba umožňujú.

Vzhľad rekonštituovaného roztoku je rovnaký ako vzhľad rozpúšťadla.

Zostávajúci roztok a odpad vzniknutý z lieku zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek sa nesmie rekonštituovať alebo miešať s roztokmi, u ktorých nebola stanovená fyzikálna a chemická kompatibilita (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), časť 6.2).

Písomná informácia pre používateľa

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrát na infúzny roztok fosnetupitant/palonosetrón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Akynzeo
3. Ako sa Akynzeo podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Akynzeo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa

Čo je Akynzeo

Akynzeo obsahuje dve účinné látky nazývané:

- fosnetupitant
- palonosetrón.

Na čo sa používa Akynzeo

Akynzeo sa používa u dospelých s nádorovým ochorením na prevenciu nevoľnosti (nauzey) a vracania (vomitu), pokiaľ dostávajú onkologickú liečbu nazývanú 'chemoterapia'.

Ako Akynzeo funguje

Chemoterapeutiká môžu spôsobiť uvoľňovanie látok v tele nazývaných serotonín a substancia P. To stimuluje centrum vracania v mozgu, a tým spôsobuje nevoľnosť alebo vracanie. Liečivá v Akynzeu sa viažu na receptory v nervovom systéme, prostredníctvom ktorých serotonín a substancia P pracujú: fosnetupitant, ktorý sa vo vašom tele mení na netupitant (antagonista NK₁ receptora) blokuje receptory pre substanciu P, a palonosetrón (antagonista 5-HT₃ receptora) blokuje určité receptory pre serotonín. Blokovaním účinku substancie P a serotonínu týmto spôsobom tieto liečivá pomáhajú v prevencii stimulácie centra vracania a následnej nevoľnosti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Akynzeo

Akynzeo vám nemá byť podaný ak:

- ste alergický na fosnetupitant alebo palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Akynzeo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- máte problémy s pečeňou
- máte nepriechodnosť čriev alebo ste v minulosti mali zápchu
- ste mali vy alebo niekto z vašich blízkych príbuzných problém so srdcom nazývaný 'predĺženie QT intervalu'
- máte iné problémy so srdcom
- vám bolo povedané, že máte nerovnováhu minerálov v krvi, ako je draslík a horčík, ktorá nebola upravená.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný Akynzeo.

Deti a dospelí

Akynzeo sa nemá podávať deťom a dospelým vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Akynzeo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru najmä v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram,
- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SNRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu) – ako sú venlafaxín alebo duloxetín.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru aj v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, keďže možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov:

- lieky, ktoré môžu spôsobovať poruchy srdcového rytmu, ako sú amiodaron, nikardipín, chinidín, moxifloxacin, haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín alebo domperidón, lieky s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl alebo chinidín,
- niektoré chemoterapeutiká – ako sú docetaxel alebo etopozid,
- erytromycín – na liečbu bakteriálnych infekcií,
- midazolam – sedatívum používané na liečbu úzkosti,
- dexametazón – môže byť použitý na liečbu nevoľnosti a vracania,

- ketokonazol – na liečbu Cushingovho syndrómu,
- rifampicín – na liečbu tuberkulózy (TB) a iných infekcií.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude Akynzeo podaný.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude tento liek podaný.

Akynzeo vám nemá byť podaný, ak ste tehotná, alebo ak ste žena v plodnom veku, ktorá nepoužíva antikoncepciu.

Nedočíte, ak vám podávajú Akynzeo. Je to preto, že nie je známe či sa liek vylučuje do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní Akynzeo môžete pociťovať závraty alebo únavu. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá a neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

Akynzeo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 24,4 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,22 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Po zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), konečný roztok obsahuje približne 202 mg sodíka na dávku. To zodpovedá 10,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa Akynzeo podáva

Odporúčaná dávka Akynzea je jedna injekčná liekovka (každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu a 0,25 mg palonosetrónu) v prvý deň chemoterapie

- Pred použitím bude koncentrát zriedený.
- Akynzeo vám podá lekár alebo zdravotná sestra
- Akynzeo sa podáva kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) približne 30 minút pred začiatkom chemoterapeutickej liečby.

Váš lekár vás požiada, aby ste užívali ďalšie lieky, vrátane kortikosteroidov (ako je dexametazón) na prevenciu nevoľnosti a vracania. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Ak vám prestali podávať Akynzeo

Akynzeo sa podáva na prevenciu nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou. Ak nechcete, aby vám bol podávaný Akynzeo, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Ak sa rozhodnete, aby vám Akynzeo (alebo iný podobný liek) nebol podaný, chemoterapia u vás pravdepodobne vyvolá nevoľnosť a vracanie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, požiadajte lekára, aby vám Akynzeo prestali podávať a okamžite sa obráťte na svojho lekára - možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné alergické reakcie – prejavy zahŕňajú žihľavku, kožnú vyrážku, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch úst, tváre, pier, jazyka alebo hrdla a niekedy pokles krvného tlaku.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit únavy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vypadávanie vlasov
- nedostatok energie (pocit slabosti)
- znížená chuť do jedla
- vysoký krvný tlak
- vyvýšená, svrbíaca vyrážka na koži (urtikária)
- problém so srdcovým svalom (kardiomyopatia)
- pocit točenia (vertigo), pocit závratu alebo poruchy spánku (insomnia)
- žalúdočné problémy vrátane nepríjemného pocitu v žalúdku, pocitu nafúknutia, nevoľnosti, bolesti, poruchy trávenia, čkania, vetrov a hnačky
- vysoké hladiny určitých enzýmov, vrátane krvnej alkalickéj fosfatázy a pečenej transamináz (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny kreatinínu – ktoré odrážajú funkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)
- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘predĺženie QT a PR intervalu’, ‘poruchy vedenia’, ‘tachykardia’ a ‘atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa’)
- nízke hladiny ‘neutrofilov’ – druh bielych krviniek, ktorý bojuje proti infekciám (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- bolesť chrbta, bolesť kĺbov
- pocit horúčavy, sčervenanie tváre alebo iných oblastí kože (pocit sčervenania)
- svrbivá kožná vyrážka
- pocit ospalosti
- poruchy spánku
- zvonenie v ušiach

- vracanie
- nízky krvný tlak
- bolesť na hrudníku (nesúvisiaca so srdcom)
- necitlivosť, rozmazané videnie
- náhle nervové zrútenie, zmeny nálady
- infekcia a zápal močového mechúra (cystitída)
- hemoroidy
- konjunktivitída (typ zápalu oka)
- nízke hladiny draslíka (preukázané v krvných testoch)
- zmeny (alebo poruchy) srdcového rytmu
- poruchy srdcových chlopní (mitrálna insuficiencia)
- povlak jazyka, ťažkosti s prehĺtaním, sucho v ústach, grganie, nezvyčajná chuť po užití lieku
- znížený tok krvi do srdcového svalu (ischémia myokardu)
- vysoké hladiny kretínfoskofinázy/kreatínfosfokinázy MB – čo naznačuje náhle zníženie toku krvi do srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny troponínu – čo naznačuje dysfunkciu srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny pigmentu bilirubínu – čo naznačuje poruchu funkcie pečene (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny myoglobínu - čo naznačuje poškodenie svalov (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny urey v krvi – čo naznačuje dysfunkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny lymfocytov – typ bielych krviniek, ktorý pomáha telu bojovať s chorobou (preukázané v krvných testoch)
- nízke hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch)
- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘depresia ST segmentu’, ‘abnormality ST-T segmentu’, ‘blokáda pravého/ľavého Tawarového ramienka’ a ‘atrioventrikulárna blokáda druhého stupňa’)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Akynzeo

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte pri teplote do 25 °C.
- Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Celkový čas od nariedenia až po začiatok podania infúzie nemá presiahnuť 24 hodín. Zriedený roztok uchováajte pri teplote do 25 °C.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Akynzeo obsahuje

- Liečivá sú fosnetupitant a palonosetrón. Každá injekčná liekovka obsahuje 235 mg fosnetupitantu a 0,25 mg palonosetrónu.
- Ďalšie zložky sú manitol, edetát disodný (E386), hydroxid sodný (E524), zriedená kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH) a vodu.

Tento liek obsahuje sodík, viac informácii pozri v časti 2.

Ako vyzerá Akynzeo a obsah balenia

Akynzeo koncentrát na infúzny roztok je sterilný, číry, bezfarebný až svetložltý roztok a dodáva sa v balení po jednej jednorazovej injekčnej liekovke s objemom 20 ml zo skla typu I, s gumovou zátkou a s hliníkovým viečkom. Jedna injekčná liekovka obsahuje jednu dávku.

Balenie po jednej injekčnej liekovke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
MagnaPharm CZ s.r.o.
Tel: +420 234 076 049

Magyarország
MagnaPharm Hungary Kft.
Tel.: +36 1 354 1840

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: +370 698 36600

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: 0800560044

Polska

MagnaPharm Poland sp. z o.o.
Tel: +48 22 570 27 00

Portugal

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

România

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL
Tel: +40 372 502 221

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

MagnaPharm SK s.r.o.
Tel: +421 917 532 065

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

Τάτο písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na riedenie AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Príprava Akynzea

Krok 1	Aseptickým spôsobom pripravte infúznú fľašu alebo vak naplnené 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
--------	--

Krok 2	Z injekčnej liekovky s liekom AKYNZEO asepticky nasajte všetok objem koncentrátu a preneste ho do infúznej fľaše alebo vaku s obsahom 30 ml 5 % roztoku glukózy alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pričom získate celkový objem 50 ml.
Krok 3	Pred podaním skontrolujte v konečnom zriedenom roztoku prítomnosť častíc a zmenu farby. Ak spozorujete častice a/alebo zmenu farby, infúznú fľašu alebo vak zlikvidujte.

Zriedený konečný roztok je stabilný 24 hodín pri teplote 25 °C.

Lieky na parenterálne podanie sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice alebo nedošlo k zmene ich farby, vždy keď to roztok a nádoba umožňujú.

Vzhľad zriedeného roztoku je rovnaký ako vzhľad rozpúšťadla.

Zostávajúci roztok a odpad vzniknutý z lieku zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek sa nesmie riediť alebo miešať s roztokmi, u ktorých nebola stanovená fyzikálna a chemická kompatibilita (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), časť 6.2).

Písomná informácia pre používateľa

Akynzeo 300 mg/0,5 mg perorálna suspenzia vo vrecku netupitant/palonosetrón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Akynzeo
3. Ako užívať Akynzeo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Akynzeo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Akynzeo a na čo sa používa

Čo je Akynzeo

Akynzeo obsahuje dve účinné látky nazývané:

- netupitant
- palonosetrón.

Na čo sa používa Akynzeo

Akynzeo sa používa u dospelých s nádorovým ochorením na prevenciu nevoľnosti (nauzey) a vracania (vomitu), pokiaľ dostávajú onkologickú liečbu nazývanú 'chemoterapia'.

Ako Akynzeo funguje

Chemoterapeutiká môžu spôsobiť uvoľňovanie látok v tele, nazývaných sérotonín a substancia P. To stimuluje centrum vracania v mozgu a spôsobuje nevoľnosť alebo vracanie. Liečivá v Akynzeu sa viažu na receptory v nervovom systéme, prostredníctvom ktorých sérotonín a substancia P pracujú: netupitant (antagonista NK₁ receptora) blokuje receptory pre substanciu P, a palonosetrón (antagonista 5-HT₃ receptora) blokuje určité receptory pre sérotonín. Blokováním účinku substancie P a sérotonínu týmto spôsobom tieto liečivá pomáhajú v prevencii stimulácie centra vracania a následnej nevoľnosti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Akynzeo

Neužívajte Akynzeo ak

- ste alergický na netupitant alebo palonosetrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať tento liek.
- ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Akynzeo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- máte problémy s pečeňou
- máte nepriechodnosť čriev alebo ste v minulosti mali zápchu
- ste mali vy alebo niekto z vašich blízkych príbuzných problém so srdcom nazývaný 'predĺženie QT intervalu'
- máte iné problémy so srdcom
- vám bolo povedané, že máte nerovnováhu minerálov v krvi, ako je draslík a horčík, ktorá nebola upravená.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Akynzeo.

Deti a dospelí

Deti a dospelí do 18 rokov nemajú užívať Akynzeo.

Iné lieky a Akynzeo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru najmä v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu) – ako sú fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín, citalopram alebo escitalopram,
- lieky na depresiu alebo úzkosť nazývané SNRI (inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu) – ako sú venlafaxín alebo duloxetín.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru aj v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, keďže možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov:

- lieky, ktoré môžu spôsobovať poruchy srdcového rytmu, ako sú amiodaron, nikardipín, chinidín, moxifloxacín, haloperidol, chlórpromazín, kvetiapín, tioridazín alebo domperidón,
- lieky s úzkym terapeutickým rozmedzím, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamín, ergotamín, fentanyl alebo chinidín,
- niektoré chemoterapeutiká – ako sú docetaxel alebo etopozid,
- erytromycín – na liečbu bakteriálnych infekcií,
- midazolam – sedatívum používané na liečbu úzkosti,
- dexametazón – môže byť použitý na liečbu nevoľnosti a vracania,
- ketokonazol – na liečbu Cushingovho syndrómu,

- rifampicín – na liečbu tuberkulózy a iných infekcií.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Akynzeo.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Akynzeo ak ste tehotná alebo ak ste žena v plodnom veku, ktorá nepoužíva antikoncepciu.

Nedojte, ak užívate Akynzeo. Je to preto, že nie je známe či sa liek vylučuje do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití Akynzea môžete pociťovať závraty alebo únavu. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Akynzeo obsahuje sorbitol (E420), sodík a draslík

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám váš lekár povedal, že vy (alebo vaše dieťa) neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (HFI), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete alebo dostanete tento liek.

Tento liek obsahuje 32,2 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom vrecku. To sa rovná 1,61 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 2,60 mg draslíka vo vrecku. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

3. Ako užívať Akynzeo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užívať

- Odporúčaná dávka je jedno vrecko (každé vrecko obsahuje 300 mg netupitantu a 0,5 mg palonosetrónu).
- Vrecko užite asi 1 hodinu pred začatím cyklu chemoterapie.
- Akynzeo sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Vytlačte celý obsah vrečka priamo do úst

Akynzeo sa užíva pred chemoterapiou na prevenciu vývoja vracania a nevoľnosti. Neužívajte Akynzeo v dňoch nasledujúcich po chemoterapii - pokiaľ nemáte naplánovaný ďalší cyklus chemoterapie.

Ak užijete viac Akynzea, ako máte

Zvyčajná dávka je 1 vrecko. Ak si myslíte, že ste užili viac, ako ste mali, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať bolesť hlavy, závraty, zápchu, úzkosť, palpitácie, euforickú náladu a bolesť v nohách.

Ak zabudnete užiť Akynzeo

Ak si myslíte, že ste zabudli užiť svoju dávku, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak prestanete užívať Akynzeo

Akynzeo sa užíva na prevenciu nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou. Ak nechcete užívať Akynzeo, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Ak sa rozhodnete neužiť Akynzeo (alebo iný podobný liek), chemoterapia u vás pravdepodobne vyvolá nevoľnosť a vracanie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať Akynzeo a okamžite sa obráťte na svojho lekára - možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

Veľmi zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné alergické reakcie – prejavy zahŕňajú žihľavku, kožnú vyrážku, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím, opuch úst, tváre, pier, jazyka alebo hrdla a niekedy pokles krvného tlaku.

Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Časté: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit únavy.

Menej časté: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vypadávanie vlasov
- nedostatok energie (pocit slabosti)
- znížená chuť do jedla
- vysoký krvný tlak
- vyvýšená, svrbíaca vyrážka na koži (urtikária)
- problém so srdcovým svalom (kardiomyopatia)
- pocit točenia (vertigo), pocit závratu alebo poruchy spánku (insomnia)
- žalúdočné problémy vrátane nepríjemného pocitu v žalúdku, pocitu nafúknutia, nevoľnosti, bolesti, poruchy trávenia, čkania, vetrov a hnačky
- vysoké hladiny určitých enzýmov, vrátane krvnej alkalickéj fosfatázy a pečenej transamináz (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny kreatinínu – ktoré odrážajú funkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)

- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘predĺženie QT a PR intervalu’, ‘poruchy vedenia vzruchov’, ‘tachykardia’ a ‘atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa’)
- nízke hladiny ‘neutrofilov’ – druh bielych krviniek, ktorý bojuje proti infekciám (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch).

Zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- bolesť chrbta, bolesť kĺbov
- pocit horúčavy, sčervenanie tváre alebo iných oblastí kože (pocit sčervenania)
- svrbivá kožná vyrážka
- pocit ospalosti
- poruchy spánku
- zvonenie v ušiach
- vracanie
- nízky krvný tlak
- bolesť na hrudníku (nesúvisiaca so srdcom)
- necitlivosť, rozmazané videnie
- náhle nervové zrútenie, zmeny nálady
- infekcia a zápal močového mechúra (cystitída)
- hemoroidy
- konjunktivitída (typ zápalu oka)
- nízke hladiny draslíka (preukázané v krvných testoch)
- zmeny (alebo poruchy) srdcového rytmu
- poruchy srdcových chlopní (mitrálna insuficiencia)
- povlak jazyka, ťažkosti s prehĺtaním, sucho v ústach, grganie, nezvyčajná chuť po užití lieku
- znížený tok krvi do srdcového svalu (ischémia myokardu)
- vysoké hladiny kreatínfoskofinázy/kreatínfosfokinázy MB – čo naznačuje náhle zníženie toku krvi do srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny troponínu – čo naznačuje dysfunkciu srdcového svalu (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny pigmentu bilirubínu – čo naznačuje poruchu funkcie pečene (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny myoglobínu - čo naznačuje poškodenie svalov (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny urey v krvi – čo naznačuje dysfunkciu obličiek (preukázané v krvných testoch)
- vysoké hladiny lymfocytov – typ bielych krviniek, ktorý pomáha telu bojovať s chorobou (preukázané v krvných testoch)
- nízke hladiny bielych krviniek (preukázané v krvných testoch)
- odchýlky na EKG (elektrokardiogram) (nazývané ‘depresia ST segmentu’, ‘abnormality ST-T segmentu’, ‘blokáda pravého/ľavého ramienka’ a ‘atrioventrikulárna blokáda druhého stupňa’)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné**

centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Akynzeo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Akynzeo obsahuje

- Liečivá sú palonosetrón a netupitant. Každé vrecko obsahuje 300 mg netupitantu a palonosetrónium-chlorid ekvivalentný 0,5 mg palonosetrónu.
- Ďalšie zložky sú glycerol (E422), xantánová guma, kyselina citrónová, dihydrát citrónanu sodného, sorbát draselný a nekryštalizujúci roztok sorbitolu (E420).

Tento liek obsahuje sodík, draslík a sorbitol (E420), ďalšie informácie pozri v časti 2.

Ako vyzerá Akynzeo a obsah balenia

Biela alebo takmer biela homogénna suspenzia.

Balenie obsahuje 1 alebo 4 PET/ALU/PE (polyesterové/hliníkové/polyetylénové) vrecko (vrecká) v jednom vonkajšom kartónovom obale.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

MagnaPharm CZ s.r.o.
Tel: +420 234 076 049

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
Tlf: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: +370 698 36600

Magyarország

MagnaPharm Hungary Kft.
Tel.: +36 1 354 1840

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

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: 0800560044

Polska

MagnaPharm Poland sp. z o.o.
Tel: +48 22 570 27 00

Portugal

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

România

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL
Tel: +40 372 502 221

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

MagnaPharm SK s.r.o.
Tel: +421 917 532 065

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.